

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

PROFESOR DR. D. JOSE MARIA SEGOVIA DE ARANA, CATEDRATICO DE
PATOLOGIA MEDICA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID.

C E R T TESIS DOCTORAL

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

EN EL CURSO DE LA

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Autor:

Ramón PEREZ MAESTU

Director:

Prof. J.M. SEGOVIA DE ARANA

R.F.M. 4.568

1.979

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de *Exemplarisime "cum laude"*

Madrid,

14. III. 80

[Signature]

[Signature]

[Signature]

[Signature]

A. Cerdán



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

DECANATO

ARZOBISPO MORCILLO, 4
MADRID-34 (ESPAÑA)

PROFESOR DR. D. JOSE MARIA SEGOVIA DE ARANA, CATEDRATICO DE
PATOLOGIA MEDICA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID.

C E R T I F I C O:

Que D. RAMON PEREZ MAESTU, D.N.I.
número 50.660.694, domiciliado en Madrid,
calle Doña Berenguela, 32, 1º Decha. y ac-
tualmente Médico Adjunto del Servicio de
Medicina Interna de la Clínica de Puerta
de Hierro, está trabajando en la elabora-
ción de su Tesis Doctoral "COMPLICACIONES
INFECCIOSAS EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD
DE HODGKIN" desde el año 1977, bajo mi di-
rección y patrocinio.

Y para que conste, firmo el presen-
te en Madrid a catorce de noviembre de --
mil novecientos setenta y nueve.

A sus señas.

A Lourdes.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres.

A Lourdes.

- Al Prof. Dr. D. José María Segovia de Arana, que ha dirigido esta Tesis.
- Al Prof. Dr. D. Juan Martínez López de Letona, por sus consejos y ayuda durante la realización de este trabajo.
- Al Dr. D. José Enrique Fariñas Regal, por su idea original y estímulo para la realización de esta Tesis.
- Al Prof. Dr. D. Diego Fagnola Aymerich, y a los Dres. Barbado, Daróntez, Fernández y Utero, al permitirnos estudiar a sus pacientes, incluidos en este trabajo.
- A los Dres. Moreno, Dámaso y Daza, del Servicio de Microbiología, por su colaboración y sugerencias.
- A los miembros del Departamento de Anatomía Patológica que dirige el Dr. Anaya Muro, por su colaboración.
- A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna II, Prof. Dr. D. Cándido Mase Vázquez, y Dres. Fraile y Ruiz-Gallardo, por su ayuda en la realización de este trabajo.

A G R A D E C I M I E N T O S

- A los Sres. Martínez Alonso, Castro Catalina, y especialmente Millán Santos, de la Sección de Biotecnología de la Clínica Puerta de Hierro, por la elaboración del análisis estadístico.

- Al Prof. Dr. D. José María Segovia de Arana, que ha dirigido esta Tesis.
- Al Prof. Dr. D. Juan Martínez López de Letona, por sus consejos y ayuda durante la realización de este trabajo.
- Al Dr. D. José Enrique Frieyro Segui, por su idea original y estímulo para la realización de esta Tesis.
- Al Prof. Dr. D. Diego Figuera Aymerich, y a los Dres. Barbadillo, Duránte, Fernández y Otero, al permitirme estudiar a sus pacientes, incluidos en este trabajo.
- A los Dres. Moreno, Dámaso y Daza, del Servicio de Microbiología, por su colaboración y sugerencias.
- A los miembros del Departamento de Anatomía Patológica que dirige el Dr. Anaya Munné, por su colaboración.
- A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna II, Prof. Dr. D. Cándido Masa Vázquez, y Dres. Fraile y Ruiz-Galiana, por su ayuda en la recogida de datos.
- A los Sres. Martínez Alonso, Castro Catalina, y especialmente Millán Santos, de la Sección de Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro, por la elaboración del análisis estadístico.

1.	INTRODUCCION	1
1.1.	Aspectos generales	1
1.1.1.	Concepto y clasificación de la enfermedad de Hodgkin	1
1.1.2.	Inmunidad en la enfermedad de Hodgkin	6
1.2.	Procesos infecciosos más frecuentes y sus agentes causales	13
1.2.1.	Víricos	19
1.2.2.	Bacterianos	27
1.2.3.	Micóticos	34
1.2.4.	Protozoarios	37
1.3.	Perspectivas terapéuticas frente a la infección	39
1.3.1.	Tratamiento de la infección establecida	39
1.3.2.	Profilaxis de la infección	43
1.3.3.	Inmunoterapia	44
2.	JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO	46
3.	MATERIAL Y METODOS	49
4.	RESULTADOS	52
4.1.	Aspectos generales	54
4.2.	Infecciones	58

INDICE

1.	INTRODUCCION	1
1.1.	Aspectos generales	1
1.1.1.	Concepto y clasificación de la enfermedad de Hodgkin	1
1.1.2.	Inmunidad en la enfermedad de Hodgkin	6
1.2.	Procesos infecciosos más frecuentes y sus agentes causales	13
1.2.1.	Víricos	19
1.2.2.	Bacterianos	27
1.2.3.	Micóticos	34
1.2.4.	Protozoarios	37
1.3.	Perspectivas terapéuticas frente a la infección	39
1.3.1.	Tratamiento de la infección establecida	39
1.3.2.	Profilaxis de la infección	41
1.3.3.	Inmunoterapia	44
2.	JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO	46
3.	MATERIAL Y METODOS	49
4.	RESULTADOS	56
4.1.	Aspectos generales	56
4.2.	Infecciones	68

4.2.1.	Aspectos generales	68
4.2.2.	Determinaciones analíticas	70
4.2.3.	Análisis de la infección	71
4.2.3.1.	En pacientes esplenectomizados	73
4.2.3.2.	En pacientes no esplenectomizados	78
4.2.3.3.	Procesos infecciosos más frecuentes	82
4.2.3.4.	Agentes infecciosos especialmente caracteri- zados	90
4.3.	Tablas y figuras	104
4.4.	Fotografías	217
5.	DISCUSION	221
5.1.	Aspectos generales	221
5.2.	Infecciones	228
5.2.1.	Procesos infecciosos	231
5.2.2.	Agentes infecciosos	232
6.	RESUMEN Y CONCLUSIONES	239
7.	ABREVIATURAS EMPLEADAS	245
8.	BIBLIOGRAFIA	248

1.1. Aspectos generales.-

1.1.1. Concepto y clasificación de la enfermedad de Hodgkin.-

Hodgkin.-

En 1898 Thomas Hodgkin publicó sus observaciones clínicas y patológicas de 7 pacientes con "tumores de las glándulas de absorción y del bazo" (212). 33 años más tarde, Villello llegó a la conclusión de que 4 de los 7 casos descritos por Hodgkin representaban una entidad clínica definida, y al publicar otros 11 casos, propuso para todos ellos la denominación de enfermedad de Hodgkin (293). Virchow, en 1858, había por vez primera de linfomas (283) para referirse a los tumores de los ganglios linfáticos, siendo Billroth en 1871 el que acuñó el término linfoma maligno (21). Sternberg, en 1898 (268) y más en 1902 (219), describieron con gran exactitud las características macro y microscópicas de esta enfermedad. La que se definió la enfermedad de Hodgkin como un linfoma maligno caracterizado histopatológicamente por la presencia de células gigantes de Reed-Sternberg en su interior (212).

INTRODUCCION

1.1. Aspectos generales.-

1.1.1. Concepto y clasificación de la enfermedad de Hodgkin.-

En 1.832 Thomas Hodgkin publicó sus observaciones clinicopatológicas en 7 pacientes con "tumores de las glándulas de absorción y del bazo" (112). 33 años más tarde, Wilks llegó a la conclusión de que 4 de los 7 casos descritos por Hodgkin representaban una entidad clínica definida, y al publicar otros 11 casos, propuso para todos ellos la denominación de enfermedad de Hodgkin (293). Virchow, en 1.858, habló por vez primera de linfomas (283) para referirse a los tumores de los ganglios linfáticos, siendo Billroth en 1.871 el que acuña el término linfoma maligno (21). Sternberg, en 1.898 (268) y Reed en 1.902 (219), describieron con gran exactitud las características macro y microscópicas de esta enfermedad. Así quedó definida la enfermedad de Hodgkin como un linfoma maligno caracterizado histopatológicamente por la presencia de células gigantes de Reed-Sternberg en un entorno celular determinado (231, 232).

Por otra parte, Peters en 1.950 (200) establece la

Aunque conocida con anterioridad su gran diversidad histológica, la primera clasificación aceptable fué la de Jackson en 1.937 (119), popularizada más tarde por Jackson y Parker en 1.944 y 1.947 (120, 121), que distingue tres variedades: paragranuloma, granuloma y sarcoma. Su esquema presentaba el fallo de no incluir subgrupos útiles desde un punto de vista pronóstico, pues solo de un 8% a un 10% de los casos podían incluirse tanto en el grupo paragranuloma como sarcoma, mientras que el grupo de los granulomas incluía casi un 90% de los casos, - presentando una gran variabilidad por lo que atañe a su histología, características clínicas y pronóstico. Por ello en 1.966 Lukes y Buttler publican la clasificación, (163) que, transformada en la conferencia de Rye, (164), es hoy universalmente aceptada, la cual incluye los tipos: predominio linfocítico (PL), esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), y depleción linfocítica (DL), en orden creciente de malignidad.

Se ha evidenciado la constancia en cuanto a la variedad histológica en distintas localizaciones anatómicas simultáneas, si bien no es infrecuente una evolutividad de formas más favorables a otras de peor pronóstico (18).

Por otra parte, Peters en 1.950 (200) establece la

primera clasificación clínica en 3 estadios con significación pronóstica, que modificados en el "Simposium acerca de los obstáculos en el control de la enfermedad de Hodgkin" que tuvo lugar en Rye en 1.965 (230) dieron lugar a la existencia de 4 estadios y la presencia o ausencia de sintomatología general en cada uno de ellos, universalmente aceptados hasta 1.971, en que fué objeto de una nueva modificación en el simposium de Ann Arbor, lo cual supuso el reconocimiento de la afectación visceral por contigüidad, modificó los criterios sobre la sintomatología general y estableció la diferencia entre fase clínica y fase patológica (36), recomendando como exploraciones fundamentales a realizar en todos los enfermos (176, 222):

- 1) Biopsia ganglionar.
- 2) Historia clínica detallada.
- 3) Exploración física completa.
- 4) Estudios de laboratorio:
 - Hemograma completo con VSG.
 - Fosfatasa alcalina sérica.
 - Evaluación de función renal y hepática.
- 5) Estudios radiológicos:

- PA y L de tórax
- Urografía intravenosa
- Linfografía pedal bilateral
- Serie ósea.

Existen otras que, considerándolas como opcionales, son recomendables en la mayor parte de los casos, dentro de las cuales la fundamental es la laparotomía clasificadora con esplenectomía, según el protocolo de Kaplan (129). Con relación a este procedimiento clasificador, aunque admitido universalmente como el mayor avance en el conocimiento de la extensión de la enfermedad de Hodgkin (3, 9, 66, 93, 123, 144, 153, 189, 214, 222, 228, 233, 267, 272, 286), no por ello deja de provocar una de las mayores controversias en lo que se refiere a su indicación, ya que algunos autores propugnan la radioterapia supra e infradiafragmática incluso en estadios patológicos I y II (75, 124, 129) y la utilización de poliquimioterapia coadyuvante en presencia de sintomatología general, independientemente del estadio (38, 75, 168, 188).

Por otra parte, la mortalidad de este procedimiento en series extensas ha oscilado entre el 0'5% (176, 224) y el 1'28% (45, 224), afectando fundamentalmente a los

grupos de edad menores de 15 y mayores de 60 años (29, 47, 62, 73, 78, 98, 117, 122, 141, 147, 176, 212, 244, 270, 288, 296).

Estas cifras de mortalidad están en función de la morbilidad, que en algunas series llega a ser del 37% (29), a expensas fundamentalmente de infecciones (29, 47, 62, 73, 78, 98, 117, 122, 141, 147, 176, 212, 244, 270, 288, 296). Los mecanismos a través de los cuales el bazo juega un importante papel frente a la infección son:

- aclaramiento de antígenos bacterianos del torrente circulatorio, adquiriendo esta función mayor preponderancia en ausencia de anticuerpos opsonizantes (47, 72, 89, 117, 147, 152, 169, 246).
- producción de anticuerpos específicos del tipo de la IgM frente a los antígenos bacterianos, que facilitan la fagocitosis (47, 72, 89, 117, 152, 169, 193, 246, 296).
- producción de inmunoglobulina leucopática inespecífica (tuftsina), que también estimularía la fagocitosis por parte de los leucocitos polimorfonucleares (76, 89, 169, 174, 246).

En la enfermedad de Hodgkin la esplenectomía es uno de los factores de riesgo en cuanto al padecimiento de infecciones. Pero es el trastorno inmunitario inherente al linfoma el que determina la elevada incidencia de estas complicaciones.

1.1.2. Inmunidad en la enfermedad de Hodgkin.-

La resistencia a la infección está basada en los factores no específicos del sistema inmune y en la inmunidad específicamente adquirida humoral y celular (107, 183, 227), intimamente relacionadas entre sí.

Si bien no está rigurosamente demostrado, en la enfermedad de Hodgkin el trastorno inmunológico fundamental parece radicar en el linfocito T (59, 107, 127, 179, 223, 284). Clínicamente se traduciría en una alteración de la respuesta inmunitaria mediada por células (2, 34, 41, 105, 110, 128, 138, 180, 223, 264, 275), detectable mediante la prueba de Mantoux, la sensibilización al Dinitroclorobenzeno (DNCB), el estudio de la estimulación linfocitaria in vitro con Fitohemaglutinina (PHA), y otras.

En lo que respecta a la prueba de Mantoux, se ha encontrado una elevada incidencia de pacientes hodgkinianos no reactivos (2, 34, 107, 110, 155, 180, 275), especialmente en estadios avanzados - III y IV - (31, 74, 107, 110, 223, 300) y en las variedades histológicas menos favorables - CM y DL - (110, 180) observándose que la capacidad de respuesta disminuye con la progresión de la enfermedad (110, 180, 275).

Con relación a la sensibilización cutánea por medio del DNCB, también se ha observado un bajo índice de positividades en el enfermo de Hodgkin (34, 41, 107, 138, 155, 223, 295) incluso en estadios precoces (1, 129, 138, 194), pero fundamentalmente en estadios avanzados (31, 74, 107, 110, 138, 194, 300) y en CM y DL (180, 194, 300), disminuyendo la capacidad de sensibilización con la progresión del linfoma (130, 180) y en presencia de linfopenia (53, 110, 300).

En el estudio de estimulación linfocitaria in vitro con PHA, la respuesta está disminuída en estos pacientes (34, 39, 107, 110, 138, 223, 264, 274, 284, 295), y como en los casos anteriores, especialmente en estadios avanzados, (108, 110, 165, 180, 223, 264, 274) en CM y DL (110), con la progresión de la en-

fermedad (110, 165, 264), y en presencia de linfopenia (180). El resultado de esta prueba se correlaciona con el de la obtenida frente al DNCB (31, 34, 110, 264).

Asimismo, se ha observado un retraso en el rechazo de homoinjertos y una disminución en la producción del factor inhibidor de la migración macrofágica (MIF) (55, 76, 155, 223, 255).

La inmunidad humoral no parece estar globalmente afectada en la enfermedad de Hodgkin (10, 39, 53, 59, 93, 194, 289), habiéndose encontrado niveles de gammaglobulinas normales o discretamente elevados (10, 107, 180, 223), con IgG e IgA normales o levemente incrementadas (10), IgM moderadamente reducida (10, 180, 223), IgD aumentada o disminuída (10), e IgE normal (10). Sin embargo, en estadios avanzados pueden hallarse hasta un 50% de hipogammaglobulinemias con descensos más acusados en la IgM (2, 10, 59, 180, 223, 289).

Se han detectado niveles aumentados de complejos antígeno - anticuerpo circulantes en el 50% de los pacientes no tratados, existiendo una relación con el estadio, histopatología y tratamiento (19, 179).

Las determinaciones de C'_3 , C_4 y C_H 50 suelen estar normales o elevadas (2), mientras que la producción de interferón está disminuída en fases avanzadas de la enfermedad (180).

Todas las alteraciones descritas se pueden detectar en el paciente no tratado. Ahora bien, el establecimiento de una terapia destinada a conseguir el control y/o curación de la enfermedad, lleva consigo la inducción de nuevos cambios en el sistema inmunológico.

La telecobaltoterapia (TCT) puede suprimir la capacidad para la respuesta inmune y disminuir los niveles de linfocitos T y B durante largos períodos (107, 108, 154, 187, 238, 255, 295) disminuyendo la fagocitosis y la capacidad de respuesta cutánea a diversos antígenos. Sin embargo, puede producir una mejoría en la respuesta inmunitaria celular al disminuir la masa tumoral (210).

Por su parte, la quimioterapia (QT) también deprime la respuesta inmune induciendo linfo y neutropenia, hipogammaglobulinemia, disminuyendo la respuesta inflamatoria, alterando la fagocitosis y deprimiendo la inmunidad celular (54, 56, 76, 77, 79, 107, 108, 138, 187).

Este efecto depresor tiene lugar cuando la QT se administra continuamente; pero puede no ocurrir si se aplica intermitentemente, especialmente si el número de ciclos es relativamente escaso, el intervalo entre ellos es largo, y si cierto tipo de drogas son evitadas (79, 107, 108).

Definida la neutropenia por un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$ en sangre periférica, y considerándola como grave cuando es inferior a $100/\text{mm}^3$, es una situación frecuente en los pacientes con neoplasias hematológicas, que puede sobrevenir como resultado del fracaso de la médula ósea inducido por la propia enfermedad, a consecuencia de los efectos de la TCT y/o QT, o por ambos motivos (82, 142, 204, 225). La neutropenia incide sobre la situación inmunitaria disminuyendo la respuesta inflamatoria (225).

El paciente portador de una enfermedad de Hodgkin presenta, pues, alteraciones inmunitarias inherentes al proceso en sí, a la laparotomía y esplenectomía clasificadora, y a los tratamientos utilizados, creando una situación de inmunodepresión que le hace especialmente susceptible a la infección.

Por otra parte, se han descrito con frecuencias que oscilan entre el 0'04% y el 0'3% en series antiguas (5, 148) y del 1% al 4% en las más recientes (5, 48, 49, 235), la aparición de una segunda neoplasia en el curso de la enfermedad de Hodgkin tras el tratamiento (5, 48, 49, 57, 139, 148, 175, 191, 235).

Las neoplasias descritas suelen ser del tipo de la leucosis mieloblástica y, más raramente, linfomas no hodgkinianos, y carcinomas (43, 57, 139, 175).

Su aparición se ha puesto en relación con los tratamientos recibidos. Lacher afirma que la TCT provoca aberraciones cromosómicas y activación de virus leucemógenos, que en conjunción con el efecto mutagénico y carcinogénico de los agentes alquilantes, y en presencia de una inmunidad celular deprimida, que también es oncogénica, induciría la aparición de estas neoplasias (5, 17, 42, 43, 48, 49, 57, 148, 179, 235, 278, 298). El riesgo actuarial de presentar una segunda neoplasia a los 7 años de haber recibido tratamiento combinado - TCT y QT - es para el paciente con enfermedad de Hodgkin del 3'9% (43, 49).

El pronóstico de la leucosis mieloblástica aparecida tras la enfermedad de Hodgkin es especialmente som-

brío (5, 49, 235) por nula respuesta a la poliquimioterapia utilizada, muriendo todos los pacientes en un intervalo inferior a 4 meses, fundamentalmente debido a infecciones bacterianas y fúngicas (5).

Así pues, éste sería un factor de riesgo más, a padecer infecciones en la enfermedad de Hodgkin.

Rodey (79) encuentra una morbilidad infecciosa en linfomas del 35%, y Valdivieso (220) y Fels (260) dan tasas de mortalidad por esta complicación del 31%. En la enfermedad de Hodgkin se han publicado cifras de mortalidad por infección de hasta un 60% (80, 256).

La incidencia de infecciones guarda un cierto paralelismo con la severidad de la enfermedad, tanto desde el punto de vista de la extensión - estadios III y IV - como de las variedades histológicas menos favorables - CM y DB -, situaciones todas en las que la inmunidad está más severamente comprometida (2, 10, 31, 59, 74, 107, 108, 110, 130, 138, 165, 180, 194, 223, 225, 264, 274, 289, 300).

La alteración de la inmunidad celular facilita ciertos tipos de infecciones (2, 10, 90, 160, 180, 236, 295). Dentro de las bacterianas: *Listeria monocytogenes* (10, 33, 46, 90, 208, 256, 257); *Salmonella* species (10,

1.2. Procesos infecciosos más frecuentes y sus agentes causales.-

En las neoplasias hematológicas la infección es la complicación más frecuente, constituyendo la primera causa de muerte (26, 44, 79, 80, 118, 149, 206, 221, 252, 280).

Bodey (79) encuentra una morbilidad infecciosa en linfomas del 35%, y Valdivieso (280) y Feld (80) dan tasas de mortalidad por esta complicación del 51%. En la enfermedad de Hodgkin se han publicado cifras de mortalidad por infección de hasta un 60% (80, 256).

La incidencia de infecciones guarda un cierto paralelismo con la severidad de la enfermedad, tanto desde el punto de vista de la extensión - estadios III y IV - como de las variedades histológicas menos favorables - CM y DL -, situaciones todas en las que la inmunidad está más severamente comprometida (2, 10, 31, 59, 74, 107, 108, 110, 130, 138, 165, 180, 194, 223, 225, 264, 274, 289, 300).

La alteración de la inmunidad celular facilita ciertos tipos de infecciones (2, 10, 90, 160, 180, 256, 295). Dentro de las bacterianas: *Listeria monocytogenes* (10, 33, 46, 90, 208, 256, 257); *Salmonella species* (10,

103, 253, 256, 280); *Brucella* species (137); *Nocardia asteroides* (10, 52, 132, 182, 208, 256, 280); *Mycobacterium tuberculosis* (10, 54, 61, 67, 131, 160, 179, 218, 256, 263, 280). En las viricas: herpes simple (10, 54, 71, 82, 92, 94, 156, 160, 213, 229); citomegalovirus (10, 54, 82, 94, 150, 160, 183); herpes-zóster-varicela (10, 12, 23, 28, 32, 50, 54, 68, 69, 71, 82, 83, 91, 94, 97, 106, 114, 129, 143, 158, 160, 166, 171, 172, 177, 178, 180, 183, 203, 213, 216, 217, 238, 240, 245, 259, 260, 262, 291, 294) y *vaccinia virus* (10, 82, 183).

En las fúngicas: *Cryptococcus neoformans* (10, 39, 90, 138, 160, 180, 250, 276); *Histoplasma capsulatum* (10, 138, 160, 276); *Coccidioides immitis* (10, 60, 138, 160); *Candida albicans* (10, 23, 54, 104, 138, 160, 180, 183, 248, 251, 260, 276, 280); *Aspergillus fumigatus* (54, 84, 138, 160, 196, 197, 207, 276); *Ficomicosis* (30, 138). Y por protozoos: *Pneumocystis carinii* (10, 86, 94, 115, 116, 146, 160, 180, 183, 258, 264); *Toxoplasma gondii* (10, 54, 94, 115, 125, 138, 160, 180, 183); *Hartmanella species* (10, 115, 183). Todos estos agentes tienen como característica común el tratarse de parásitos intracelulares obligados.

Las infecciones más frecuentes en presencia de defectos de la inmunidad humoral son casi exclusivamente bacterianas: *Staphylococcus aureus* (10, 40, 113, 118, 160, 187, 227, 269, 280); *Streptococcus pyogenes* (10, 40, 113, 118, 160, 187, 227, 269, 280); *Streptococcus pneumoniae* (10, 40, 113, 118, 160, 187, 227, 269, 280, 297); *Neisseria meningitidis* (10, 40, 113, 160, 187, 227, 269, 280) y *Haemophilus influenzae* (10, 40, 113, 160, 187, 227, 269, 280), teniendo como nexo de unión el tratarse de microorganismos encapsulados cuya fagocitosis está facilitada por la presencia de anticuerpos opsonizantes.

La esplenectomía, realizada en el transcurso de la enfermedad de Hodgkin, conduciría a un deterioro de los mecanismos inmunitarios en los que interviene esta víscera, facilitando la aparición de infecciones, tanto en el postoperatorio inmediato como tardío. Los procesos más frecuentemente descritos tras la esplenectomía han sido:

- Shock séptico (29, 47, 89, 98, 111, 117, 122, 169, 176, 252, 270, 272, 288) ocasionalmente acompañado de síndrome de coagulación intravascular diseminada (117, 169).

- Neumonías (89, 181, 190, 244, 258).
- Abscesos subfrénicos (29, 45, 181, 190).
- Meningitis meningocócica (45, 47, 117, 147, 169, 212, 215, 296).
- Infecciones de la herida (95, 181, 190).
- Peritonitis (215).
- Infecciones urinarias (244).

En cuanto a los agentes causales, destacan por su gravedad y frecuencia las bacterias (215, 280), en especial las Gram positivas (10) ocupando el lugar más destacado el

- *S. pneumoniae* (10, 16, 47, 72, 78, 89, 98, 111, 117, 126, 147, 169, 180, 193, 212, 215, 244, 246, 252, 272, 280, 288, 296), seguido por el
- *Streptococcus* del grupo A (47, 72, 117, 147, 169, 296) y el
- *S. aureus* (117, 147, 169).

Dentro de las bacterias Gram negativas (10, 72)

- *H. influenzae* (10, 47, 72, 78, 117, 147, 169, 180, 215, 244, 246, 252, 288, 296).
- *N. meningitidis* (47, 117, 147, 169, 296).
- *Escherichia coli* (147, 169).
- *Salmonella* sp (147, 252).

- *Pseudomonas aeruginosa* (147).
- *Klebsiella pneumoniae* (147).

Entre los virus, el Herpes-Zóster Varicela (93, 215, 244, 280) aunque hay autores que no relacionan las infecciones por este germen con la esplenectomía (83).

Dentro de los protozoos (115, 147, 258) se han descrito infecciones por:

- piroplasmas,
- *plasmodium falciparum*, y
- *P. carinii*

tras la esplenectomía.

La esplenectomía, por tanto, facilitaría las infecciones por bacterias encapsuladas del tipo del *S. pneumoniae*, como ha quedado reflejado en las observaciones clínicas anteriores, teniendo un inicio brusco y un curso fulminante (147, 174, 273). El riesgo sería mayor en los 18 meses siguientes a la esplenectomía, tiempo en el que el resto del Sistema Reticuloendotelial iría asumiendo las funciones del bazo (122, 193).

Las infecciones por bacterias no capsuladas no estarían tan directamente facilitadas por la esplenectomía, ya que los mecanismos de defensa frente a ellas dependen primariamente de la fagocitosis por parte de los neutrófi-

los, junto con la inmunidad celular, como ha sido demostrado en experiencias en animales (209), lo cual parece refrendado por las observaciones clínicas anteriormente citadas.

La neutropenia es probablemente el factor, de entre los analizados, que más facilita la existencia de infecciones graves (10, 24, 25, 79, 80, 82, 85, 92, 100, 101, 136, 138, 149, 159, 160, 167, 198, 202, 221, 227, 243, 252, 256, 280, 281). Los procesos más frecuentemente observados en presencia de neutropenia son la neumonía y la sepsis, y en un segundo plano, abscesos perianales, lesiones dérmicas, infecciones urinarias, meningitis, esofagitis e infecciones ORL (10, 26, 44, 79, 80, 81, 85, 92, 101, 160, 198, 201, 202, 221, 225, 243, 281).

Los microorganismos más frecuentemente identificados en estos procesos son las bacterias Gram negativas: *Pseudomonas* sp, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Serratia* sp y *E. coli* (10, 26, 44, 63, 79, 80, 81, 85, 100, 101, 160, 201, 221, 225, 243, 252, 279, 280, 281, 301). Seguidas de las Gram positivas - *S. aureus* - (40, 80, 160, 201, 225, 243, 252); virus: herpes simple, citomegalovirus, hepatitis (82, 160, 243); hongos: *candida*, *aspergillus*

(44, 80, 138, 160, 243, 252). Con frecuencia las infecciones son mixtas y/o por multiples bacterias (44, 202, 225, 252, 256).

La TCT y QT pueden deteriorar la inmunidad a distintos niveles, favoreciendo la infección. Esta misma ausencia de especificidad se refleja en el tipo de procesos y de agentes etiológicos imbricados (31, 54, 56, 76, 77, 79, 83, 107, 138, 154, 180, 187, 225, 238, 255).

En la enfermedad de Hodgkin, las infecciones más frecuentes son las debidas a HZV seguidas por las infecciones respiratorias bacterianas y sepsis, y por último, micosis y parasitosis.

1.2.1. Infecciones víricas.-

1.2.1.1. HZV.-

Las infecciones por HZV tienen una incidencia en la población normal que oscila entre el 0'5% (217, 294) y el 5'4% (68). En los pacientes neoplásicos se han publicado frecuencias del 8'9% (83); en el portador de un linfoma oscila

entre el 8'7% y 11'4% (82, 97, 245) y en la enfermedad de Hodgkin la mayor parte de las referencias lo sitúan entre un 15% y un 25% - límites: 3% a 34'8% - (68, 69, 71, 82, 83, 97, 129, 177, 216, 217, 245, 259, 294) siendo la enfermedad infecciosa más frecuente y característica de este tipo de linfoma.

El agente etiológico es un DNA - virus perteneciente al grupo de los Herpes - Virus junto con el virus del Herpes simple, el de Epstein-Barr, y el Citomegalovirus (54, 68, 82, 160, 183).

Se define el Herpes zóster localizado por la afectación de un solo dermatoma; se le considera diseminado cuando al menos 5 vesículas se localizan fuera del dermatoma primitivamente afectado. Se denomina varicela cuando se produce una infección generalizada sin afectación primitiva de un dermatoma (217).

En los pacientes que presentan un HZV se recogen casi siempre antecedentes de varicela (68, 83, 216).

En cuanto a la etiopatogenia, se admite la teoría de Hope-Simpson (28, 68, 80, 160, 166, 177, 216, 259, 262), que postula la entrada del virus por las terminaciones sensitivas cutáneas durante la infección inicial por varicela, con emigración centrípeta hasta la raíz dorsal o hasta

el ganglio del trigémino, en donde permanecería en estado latente. Las pocas partículas infectantes que puedan escapar de los límites de la neurona del huésped serían neutralizadas por anticuerpos circulantes o por la inmunidad celular antes de que las partículas víricas pudieran replicarse hasta altos títulos e infectar a las células adyacentes. Cuando las defensas del huésped disminuyen por debajo de un nivel crítico, el virus reactivado se multiplica rápidamente, produciendo una inflamación intensa con necrosis del ganglio sensitivo afectado. Este proceso se acompaña de severa neuralgia y es seguido de una extensión centrífuga, desde el ganglio sensitivo hasta la piel, donde el virus produciría la clásica lesión segmentaria vesicular, típica del HZV. Ocasionalmente, la extensión del virus infectante hasta la motoneurona del asta anterior de la médula y la raíz motora, puede causar debilidad muscular o parálisis en el dermatoma correspondiente. Dado que la reactivación espontánea del virus es una situación fortuita, la afectación simultánea de más de un ganglio sensitivo no es usual. La diseminación hematógena del virus desde el ganglio afecto estimularía una reacción anamnésica de las defensas inmunológicas del huésped, lo que determinaría el final del proceso infeccioso, y en cualquier caso, el incremento en la

inmunidad humoral y celular que sigue a un ataque de HZV es generalmente suficiente para restringir la multiplicación del virus reactivado, haciendo raras las recidivas en sujetos normales.

En la enfermedad de Hodgkin, la afectación cutánea segmentaria tiene lugar en el 55% de los casos en el área torácica; cervical en el 20%, lumbosacra en el 15%; y facial en los restantes (216).

Para algunos autores esta localización guarda estrecha relación con la región de máxima afectación linfomatosa (245). Se ha descrito también una relación con los estadios clínicos avanzados, (68, 82, 180, 216, 245, 259, 262, 294) refiriéndose en algunas series que hasta un 85% de los casos eran estadios III y IV (83). Asimismo, se ha relacionado con las variedades histológicas menos favorables (294).

Está unánimemente aceptada su relación con la depresión de la inmunidad celular, valorada clínicamente por la anergia cutánea o por tests in vitro (68, 82, 106, 158, 166, 177, 180, 183, 213, 216, 238, 245, 259, 262, 294).

Su relación con la esplenectomía es debatida: mientras que en algunas series existe una incidencia significa-

tivamente superior en esplenectomizados (50, 68, 97, 216, 262) otros no la encuentran (82, 83, 217).

Siempre que se han realizado determinaciones de inmunoglobulinas, éstas han sido normales (82, 83).

En relación con la linfopenia se ha comunicado una mayor gravedad de la infección (82).

El episodio de HZV guarda relación con la TCT en tiempo y dosis, desarrollándose con más frecuencia cuanto más extensa ha sido ésta, y en general, apareciendo en los 6 meses siguientes a la aplicación de dicha terapia (68, 71, 82, 216, 217, 238, 245, 262, 294). No se ha observado relación con la QT, (262) excepto cuando se asocia con TCT (68, 217).

La generalización cutánea y la extensión visceral y meningoencefálica tiene lugar del 2% al 5% de pacientes no inmunodeprimidos (68, 216), habiéndose publicado cifras que oscilan entre el 6'7% y el 70% en el seno de la enfermedad de Hodgkin (68, 82, 143, 216).

Se han publicado complicaciones neurológicas, como el síndrome de Ramsay-Hunt y parálisis motoras, con frecuencias que oscilan desde el 0'5% al 30% (262, 263). La neuralgia posttherpética es especialmente frecuente, prolongada e intensa en estos pacientes, sobre todo en la edad avanza-

da (68, 83, 216).

La mortalidad por HZV es del 3% (83).

Algunos autores han encontrado una correlación entre el momento de aparición del episodio infeccioso y su evolución con el pronóstico de la enfermedad de Hodgkin, observando que de aquellos casos que presentaron una generalización el 50% había fallecido en el lapso de un año (259). Para otros, su aparición pasados 6 meses de la TCT significará un aumento en la frecuencia de recidivas del linfoma (294).

1.2.1.2. Herpes simple (Herpes virus hominis).-

Se conocen dos tipos: el tipo 1 es el agente productor del herpes labial recidivante, encefalitis, gingivoestomatitis, rinitis, querato-conjuntivitis y eczema herpético; el tipo 2 produce una enfermedad venérea consistente en lesiones vesiculares en genitales de ambos sexos (156).

Las infecciones por este agente son más frecuentes en el paciente inmunodeprimido (82, 158, 205, 213). La forma mucocutánea puede diseminarse en él, afectando pulmón, hígado, esófago y sistema nervioso cen-

tral (82, 229).

1.2.1.3. Enfermedad de inclusión citomegálica.-

Dentro de los pacientes inmunodeprimidos, afecta con más frecuencia a los leucémicos que a los linfomatosos, y en especial a los politrasfundidos (54, 82, 137).

Clinicamente puede producir un cuadro de neumonitis, pericarditis, miocarditis, pleuritis y hepatitis, siendo la única afectación característica la coriorretinitis aguda (82).

1.2.1.4. Mononucleosis infecciosa.-

Originada por el virus de Epstein-Barr, (VEB), puede dar lugar a un cuadro clínico similar al producido por el citomegalovirus (54, 82). Su interés deriva de su probada capacidad oncogénica en el linfoma de Burkitt, y probablemente en algunos tipos de carcinoma nasofaríngeo. Algunos autores, utilizando métodos de inmunofluorescencia han descrito un aumento del título de anticuerpos frente al VEB en pacientes con enfermedad de Hodgkin, y que éste tendería a asociarse a una mayor duración de los síntomas, fases más avanzadas de la enfer-

medad, supervivencias menos prolongadas, y una histología de tipo DL; en esta variedad anatomopatológica los títulos de anticuerpos son similares a los hallados en el linfoma de Burkitt y en el carcinoma nasofaríngeo (145, 247, 282, 292). A pesar de esto, se admite que la mononucleosis infecciosa no influye sobre el riesgo posterior a presentar una enfermedad de Hodgkin (145, 247).

1.2.1.5. Hepatitis aguda viral/B.-

Producida por un DNA - virus (54, 82), se han publicado hasta un 25% de incidencias del antígeno de superficie (HB_s Ag) en pacientes con procesos linfoproliferativos (54, 82, 220, 285). El curso clínico tiende a ser menos severo, pero a menudo persistente (220, 285).

1.2.1.6. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.-

Producida por un Papova-virus, origina un cuadro desmielinizante en pacientes afectados de una neoplasia hematológica, siendo especialmente frecuente en la enfermedad de Hodgkin. Histológicamente se caracteriza por desmielinización con reacción astrocítica y oligodendrocíti-

ca anormal. Clínicamente se presenta con disartría, diplopía, amaurosis, ataxia, demencia y coma irreversible (54, 180).

1.2.1.7. Las infecciones por sarampión, rubeola, parotiditis, vacuna y gripe, son menos frecuentes que las anteriores, y carecen de particularidades clínicas en la enfermedad de Hodgkin que las distinga de otras situaciones de inmunodepresión.

1.2.2. Infecciones bacterianas.-

En la enfermedad de Hodgkin, si bien las infecciones más frecuentes son las debidas a HZV, son las producidas por bacterias las que en cuanto a severidad ocupan un lugar preponderante.

Considerando en su conjunto las neoplasias hematólogicas les corresponde de un 68% a un 83% de los episodios infecciosos graves (80, 118) siendo causa del 75% de las sepsis y del 77% de las neumonías, con una tasa de mortalidad del 75% (44) oscilando para la enfermedad de Hodgkin en concreto en cifras de alrededor del 60% (80).

Dentro de las bacterias, las Gram negativas fueron responsables del 44% al 90% de los episodios (26, 101, 221) y del 72% al 83% de las muertes (80, 118, 206, 280).

En cuanto al tipo de episodio, fueron los más frecuentes las infecciones respiratorias y las sepsis (26, 39, 47, 63, 70, 80, 85, 95, 101, 118, 160, 169, 176, 201, 206, 221, 252, 280, 281).

1.2.2.1. Infecciones respiratorias.-

El proceso más frecuente fué la neumonía (26, 70, 80, 85, 87, 95, 118, 135, 160, 224, 241, 280, 281), y en cuanto al agente etiológico, las Gram negativas ocuparon el primer lugar (44, 85, 118, 280, 281) destacando entre ellas *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa* (44, 85, 118). En las infecciones por estos microorganismos se ha encontrado una estrecha relación con la neutropenia (44, 160, 222, 280, 281). La mortalidad es muy elevada, incrementándose cuando el número de neutrófilos es inferior a $100/\text{mm}^3$ (44, 199, 252).

Dentro de las neumonías por Gram negativos está adquiriendo progresiva importancia la provocada por *Legio-*

nella neumophilla, agente productor de la denominada Enfermedad de los Legionarios, que muestra una especial predilección por pacientes inmunodeprimidos (135, 241).

Las neumonías producidas por Gram positivos se circunscriben fundamentalmente a las originadas por *S. pneumoniae* en pacientes esplenectomizados (16, 70, 89, 97, 126, 180, 215, 224, 280), especialmente si son menores de 15 años y si fueron esplenectomizados por padecer una enfermedad de Hodgkin (47, 98, 147, 212, 215).

Aunque estas relaciones no sean admitidas de forma unánime (93, 180, 195, 244, 280), la frecuencia llega a ser en algunas series de hasta el 12% (212), con distribución preferente durante el primer año tras la esplenectomía, siguiendo un curso, en general fulminante, hacia la sepsis, shock y coagulación intravascular diseminada, habiéndose publicado tasas de mortalidad de hasta el 55% (58).

En cuanto a las infecciones respiratorias por *H. influenzae*, si bien es un Gram negativo, comparte las características descritas para el *S. pneumoniae* (10, 35, 50, 51, 72, 73, 78, 98, 117, 147, 160, 169, 174, 180, 185, 212, 246, 252, 288, 296).

Las infecciones por anaerobios no presentan características especiales (160, 280).

En cuanto a su origen, fué indolente

La incidencia de tuberculosis en la población general es de $20-25 \times 10^5$ casos; en el paciente oncológico de 60×10^5 casos; en los linfomas de 960×10^5 casos, habiéndose descrito en la enfermedad de Hodgkin hasta en un 5% de los pacientes (54, 61, 131, 160, 179, 256, 280), con índices de mortalidad en estos últimos, tan elevados como el 48% (131, 250, 280). Las infecciones por micobacterias atípicas son, asimismo, más frecuentes en estos pacientes, siendo característica la afectación diseminada (67, 280).

Las infecciones por *Nocardia* sp son también más frecuentes en pacientes con linfoma, y suele asociarse a la afectación pulmonar la dérmica y del sistema nervioso central (52, 132, 160, 182, 280).

1.2.2.2. Sepsis.-

Constituyen el 35% de las infecciones bacterianas graves (26), estando originadas por Gram negativos en alrededor del 70% de los casos (26, 206), con una mortalidad que oscila del 40% al 90% (26, 80, 101, 206, 221, 252).

Se asocian con neutropenia hasta en el 76'5% (26, 101, 206, 221, 280). En cuanto a su origen, fué indetec-

table en la mayor parte de los casos, estando implicados pulmón, recto y faringe en la mayor parte de los restantes.

Las bacterias Gram negativas más frecuentemente aisladas fueron *E. coli*, *Pseudomonas* sp, *Klebsiella* sp, *Serratia* sp y *Enterobacter* sp (11, 26, 39, 63, 70, 80, 85, 95, 101, 118, 147, 158, 160, 176, 201, 206, 221, 252, 277, 279, 280).

Las sepsis por *Salmonella* sp, *Brucella* sp, *Acinetobacter calcoaceticus* y *H. influenzae* son asimismo más frecuentes en estos pacientes (95, 103, 137, 253, 280).

Las sepsis por Gram positivos constituyen aproximadamente del 8% al 17% de los episodios, con una mortalidad del 8% (80), siendo los más frecuentes *S. pneumoniae*, *Streptococcus* del Grupo A, *Streptococcus beta -agalactiae* y *S. aureus* (80, 157, 169, 206, 252).

Los episodios originados por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, comparten las características de las infecciones respiratorias (10, 16, 22, 35, 37, 47, 50, 51, 58, 70, 72, 73, 78, 93, 96, 97, 98, 111, 117, 126, 134, 147, 152, 160, 169, 174, 176,

180, 185, 193, 195, 208, 212, 215, 244, 246, 252, 280, 288, 296, 297).

Los anaerobios pueden ser responsables de hasta un 11'5% de las sepsis (206) estando provocadas por *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis* y *Bacillus cereus*, ocasionando cuadros muy graves (7, 118, 206, 280).

1.2.2.3. Infecciones del sistema nervioso central.-

La incidencia de meningitis bacteriana en el paciente hodgkiniano está aumentada (46, 47, 70, 96, 160) a expensas de una serie de gérmenes:

Las debidas a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, que en esta localización tienen las mismas características que las descritas en el aparato respiratorio y las sepsis (47, 58, 70, 96, 98, 147, 169, 208, 212, 215).

Las producidas por *L. monocytogenes* son probablemente las más características del linfoma de Hodgkin, junto con las debidas a *Cryptococcus* por su íntima correlación con la depresión de la inmunidad celular (33, 46, 80, 88, 162, 208, 257, 280).

La meningitis tuberculosa es probablemente la primera responsable en frecuencia de las infecciones del sistema nervioso central en España (218).

Las infecciones producidas por *N. meningitidis* han sido relacionadas con la esplenectomía (117).

Las producidas por bacilos Gram negativos del grupo de las Enterobacterias son especialmente frecuentes en presencia de neutropenia (208).

1.2.2.4. Otras infecciones bacterianas.-

1.2.2.4.1. Cutáneas.-

Las más típicas son las producidas por bacilos Gram negativos: *Pseudomonas* sp, *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp, *Serratia* sp, y *E. coli*, causantes de la lesión característica de Ectima gangrenoso (277, 290).

1.2.2.4.2. Urinarias.-

Producidas por bacilos Gram negativos, las más frecuentes son las debidas a *E. coli*, pudiendo ser origen de sepsis. No poseen ninguna característica pecu-

liar (95, 101).

1.2.3. Infecciones micóticas.-

La frecuencia de micosis profundas en la enfermedad de Hodgkin se ha evaluado hasta en un 20% en series necrópsicas (138). El diagnóstico pre-mortem es difícil, habiéndose citado cifras entre un 8% y un 34% (196). Estos procesos serían responsables de un 6% de mortalidad en este linfoma (138).

Se citan como factores predisponentes el trastorno en la inmunidad celular, neutropenia intensa, defectos intrínsecos de los neutrófilos, tratamientos previos con esteroides, citostáticos y antibióticos, enfermedad pulmonar previa, diabetes y caquexia (138, 276).

Es frecuente la observación de infecciones mixtas, especialmente cuando se trata de Candida, Aspergillus y Mucor (138).

1.2.3.1. C. neoformans.-

Origina la micosis más representativa de la enfermedad de Hodgkin, de tal forma que hasta el 50% de las

criptococosis de algunas series presentaban como trastorno de fondo este linfoma. A diferencia del resto de las micosis, no es precisa la existencia de neutropenia para su presentación (138).

Se adquiere por inhalación, y produce una meningitis, siempre fatal en ausencia de tratamiento, de evolución en ocasiones subaguda. Solo en un 10% de los casos hay afectación pulmonar (39, 138, 160, 250).

1.2.3.2. C. albicans.-

Se han comunicado incidencias tan dispares como el 0% y el 40% en la enfermedad de Hodgkin (54, 104, 138, 160, 248, 251). Entre los factores predisponentes a padecer una infección por este hongo, además de los ya citados, se refieren la presencia de catéteres endovenosos, heridas quirúrgicas y lesiones de las mucosas gastrointestinal y génitourinaria (138, 248).

La adquisición es endógena y la clínica muy variable, pudiendo afectar pulmón, tracto gastrointestinal, ojo, sistema nervioso central, piel, riñón y hueso (104, 138, 160, 251).

1.2.3.3. A. fumigatus.-

Su frecuencia es baja en la enfermedad de Hodgkin. Origina afectación pulmonar, gastrointestinal, del sistema nervioso central, renal, hepática, cardíaca, cutánea y ósea, con una mortalidad de hasta el 90% (54, 84, 138, 160, 196, 197, 251).

1.2.3.4. Ficomicosis (Mucor).-

En la enfermedad de Hodgkin su frecuencia es del 7% (138) con mortalidad del 80% al 90% (30). Predisponen a esta infección diabetes y acidosis (30, 138). De las dos formas clínicas, pulmonar y rinofacial, es la primera la observada en los linfomas (30, 138, 160).

1.2.3.5. Otras.-

Tanto la Torulopsis glabrata, la Histoplasmosis como la Coccidioidomicosis, se han reportado ocasionalmente en la enfermedad de Hodgkin (60, 138).

1.2.4. Infectaciones por protozoos.-

1.2.4.1. Toxoplasmosis.-

Originada por el *T. gondii*, está favorecida por la depresión de la inmunidad celular (115, 183, 239). Es una reactivación de formas latentes (54, 115, 183, 239).

Se asocia con frecuencia a infecciones por DNA-virus (Herpes y Citomegalovirus) y con otros protozoos (*P. carinii*) (54, 94, 115). Su incidencia está aumentada en esplenectomizados y politrasfundidos (54, 115). Produce miocarditis, neumonitis y meningoencefalitis (54, 115, 160, 183).

1.2.4.2. Neumonía por *P. carinii*.-

Se trata también de la reactivación de una forma latente especialmente favorecida por el tratamiento esteroideo y la depresión de la inmunidad celular. Produce exclusivamente afectación pulmonar (54, 86, 115, 116, 146, 160, 183, 258).

1.2.4.3. Otras.-

1.3.1. Las parasitaciones por Piroplasmas en el hombre (Babesiosis) se han descrito casi exclusivamente en sujetos esplenectomizados (115, 147). También en relación con la esplenectomía se refiere una incidencia más elevada de infecciones por *Hartmanella* sp y *P. falciparum*.

1.3. Perspectivas terapéuticas frente a la infección.-

1.3.1. Tratamiento de la infección establecida.-

1.3.1.1. Enfermedades víricas.-

Los avances más importantes se han producido en el campo de los Herpes-virus. Demostrada la inutilidad, y aún perjuicio de la Iododesoxiuridina y del Citosin-arabinósido (68, 82, 83), la máxima eficacia corresponde a la utilización del Adenosin-arabinósido, desprovisto prácticamente de toxicidad, que actúa inhibiendo la replicación del DNA vírico; es especialmente activo utilizado al comienzo de la infección. Se ha demostrado eficaz como tratamiento de las formas generalizadas, incluyendo la meningoencefalitis. Disminuye la frecuencia y duración de la neuralgia postherpética (68, 82, 171, 177, 216, 217, 261, 291).

Probablemente útiles se consideran el Levamisole y el Interferon (68, 172, 177, 217, 295).

En casos graves de estas infecciones, se propugna la utilización de antisueros específicos (10, 193, 231, 301).

1.3.1.2. Enfermedades bacterianas.-

El principal avance en este aspecto lo constituyen las asociaciones sinérgicas entre un antibiótico del grupo de los aminoglicósidos (Gentamicina, Tobramicina, Sisomicina y Amikacina) y los derivados semisintéticos de las penicilinas (Carbenicilina y Ticarcilina), que ocasionalmente se pueden asociar a un derivado de las cefalosporinas. Estas asociaciones son particularmente activas frente a las bacterias Gram negativas, aún en presencia de neutropenia (24, 25, 26, 81, 85, 92, 95, 101, 136, 149, 159, 160, 173, 198, 206, 221, 225, 243, 279, 281, 301).

En cuanto al control de la neutropenia durante el episodio infeccioso se proponen la leucoféresis (4, 10, 26, 27, 100, 109, 138, 149, 160, 167, 206, 221, 225, 243) y el trasplante de médula ósea (206, 221).

En infecciones por *Pseudomonas* sp. especialmente graves en estos enfermos, se propugna la utilización de antisueros específicos (10, 193, 221, 301).

1.3.1.3. Micosis profundas.-

La asociación de Amfotericina B y 5-Fluorocitosina se ha demostrado sinérgica en candidiasis y criptococcosis, así como las de Amfotericina B y Rifampicina frente a Histoplasmosis, Coccidioidomicosis y Candidiasis. Resultan prometedores el Miconazol y el Clotrimazol ante estos procesos (10, 138, 170).

1.3.1.4. Infecciones por protozoos.-

La demostración de una superior actividad de la asociación Trimetoprim-Sulfametoxazol frente a la Pentamidina en la neumonía por *P. carinii* supone el mayor avance en estos procesos (115, 146, 226).

1.3.2. Profilaxis de la infección.-

1.3.2.1. Víricas.-

La utilización de la PZI (plasma-zóster-inmunoglobulina) y de la GZI (gammaglobulina-zóster hiperinmune) dentro de las primeras 72 horas post-contacto, se ha de-

mostrado útil en la prevención de la infección por HZV (10, 68, 82, 91, 177, 216).

Se comienza a publicar resultados de la vacuna antivariçela (12, 32, 240) que parecen ser positivos en la prevención de la infección por HZV.

1.3.2.2. Bacterianas.-

Conocido el superior riesgo de los esplenectomizados a padecer ciertos tipos de infecciones, la profilaxis de las mismas se ha orientado desde tres puntos de vista:

- utilización de antibióticos profilácticos del tipo de la Penicilina V y Ampicilina durante 2 a 3 años postesplenectomía, especialmente en niños (47, 73, 114, 147, 169, 212, 215, 246, 288, 296) si bien su utilidad se ve mermada fundamentalmente por la selección de gérmenes resistentes (73, 212, 246).

- vacuna antineumocócica: considerada inicialmente como muy prometedora (13, 47, 70, 89, 98, 117, 147, 151, 169, 246, 254, 288, 296), en especial en pacientes con enfermedad de Hodgkin esplenectomizados (6, 14, 15), se han publicado ya varios fracasos (8) en pacientes, tratados con anterioridad a la inmunización, con

TCT y QT intensivas (96, 169, 212, 249); algunos autores, para obviar este problema, proponen la vacunación previa a la terapia (271).

De las vacunas frente a *N. meningitidis* A y C, *H. influenzae* y *P. aeruginosa* no se tiene aún experiencia en los pacientes que nos ocupan (85, 147, 169, 187, 193, 221, 296, 301).

- técnicas quirúrgicas de la esplenectomía: se ha propuesto la realización de esplenectomías parciales y de auto-trasplante esplénico en pared abdominal (35, 47, 73, 122, 152, 174, 270) si bien tienen detractores (58, 147).

Con relación a la neutropenia, se ha demostrado que las sales de litio tienen efecto estimulante de la granulocitopoyesis, habiéndose propuesto su utilización asociada a la QT (234, 242, 265, 266).

El empleo de medidas de aislamiento y utilización combinada de antibióticos orales y tópicos no reabsorbibles no han demostrado eficacia (10, 25, 159, 193, 206, 221).

Dada la alta incidencia de tuberculosis en los linfomas, se propugna quimioprofilaxis con Isoniazida durante 1 año en los siguientes casos:

- a los pacientes Mantoux-positivo que están recibiendo tratamientos inmunosupresores;

- a los pacientes Mantoux-positivo con evidencia de enfermedad anterior no tratada;

- a los pacientes que, incluso siendo Mantoux-negativo, presenten evidencia de enfermedad anterior no tratada (54, 56, 61, 131, 250, 263, 280).

1.3.2.3. Micóticas.-

Se recomienda restringir al máximo la instrumentación (sondas, catéteres,...) y aplicar las medidas descritas destinadas al control de la neutropenia (138, 202).

1.3.2.4. Protozoarias.-

Tanto la esplenectomía parcial como el autotrasplante esplénico podrían ser útiles en la prevención de estos procesos (115). Si el paciente esplenectomizado vive en área endémica de paludismo, está indicada la profilaxis con Clo-roquina indefinidamente (147).

1.3.3. Inmunoterapia.-

Tanto la utilización del factor de transferencia, el RNA inmune, como la Timosina (inmunoterapia adoptiva) pueden mejorar la respuesta celular inmune, restaurando la madura-

ción normal del linfocito T (10, 34, 99, 107, 161, 184, 205, 273, 295).

La inmunización activa específica con células o antígenos tumorales puede incrementar el número de linfocitos T y B. Lo mismo puede decirse de la utilización del antisuero inmune - inmunoterapia pasiva específica - (19, 299).

La inmunoterapia activa no específica con BCG y sus extractos solubles (MER), con *Corynebacterium parvum*, y Levamisole, puede restaurar una variedad de respuestas de la hipersensibilidad retardada, activar macrófagos, aumentar la capacidad del Sistema reticuloendotelial para aclarar de la sangre los complejos antígeno-anticuerpo, y aumentar la cantidad de linfocitos T y B (19, 53, 102, 108, 186, 211, 287, 295).

Todas estas sustancias actuarían como inmunomoduladores, con una doble vertiente, antitumoral y antiinfecciosa, íntimamente relacionadas entre sí, ya que en último término, el control de la infección depende de la integridad de los mecanismos de defensa del huésped, y en el enfermo neoplásico del control del tumor en sí (39, 44, 85, 118, 201, 301).

En las investigaciones biológicas se han establecido
las causas de muerte, se han visto la influencia sobre el
primer lugar.

En este caso se debe tener presente que las
observaciones hechas en el laboratorio, se deben por-
ta de ellas por el hecho de que en el laboratorio,
pero en la naturaleza, se debe tener presente que
se debe tener presente que en la naturaleza.

En este caso se debe tener presente que las
observaciones hechas en el laboratorio, se deben por-
ta de ellas por el hecho de que en el laboratorio,
pero en la naturaleza, se debe tener presente que
se debe tener presente que en la naturaleza.

JUSTIFICACION Y

PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.

En las neoplasias hematológicas se han estudiado las causas de muerte, en las que la infección ocupa el primer lugar.

Si bien ésto ha sido bien documentado por las observaciones clínicas en distintas series, la mayor parte de ellas han estudiado las leucosis y/o los linfomas, pero considerados en su conjunto, y solo ocasionalmente se refieren al linfoma de Hodgkin en concreto.

Sin embargo, este último presenta unas peculiaridades relativas al tipo de procesos infecciosos y sus agentes causales, que le confieren características diferenciales, las cuales pudieran estar parcialmente influidas por la realización de medidas diagnóstico-terapéuticas, tales como la esplenectomía, que no se lleva a cabo sistemáticamente en los restantes linfomas. Además, desde Kaplan y DeVita, la terapia ha alcanzado características muy diferenciadas en este linfoma - irradiación total nodal y poliquimioterapia tipo MOPP -, que a su vez podría condicionar la frecuencia y tipo de procesos infecciosos.

Las clasificaciones por variedades anatomopatológicas y estadios clínicos han permitido conocer la existencia de distintos subgrupos en la enfermedad de Hodgkin, con características bien definidas en cuanto a edad, sexo, situación inmunitaria, extensión y pronóstico. Por ello, ca-

be sospechar que la frecuencia, tipo y evolución de las infecciones sean diferentes en los citados subgrupos. Por otra parte, en diversas observaciones clínicas se ha sugerido una interdependencia entre ciertos procesos infecciosos - HZV - y la evolución del linfoma de Hodgkin, pudiendo representar la expresión de un trastorno inmunológico profundo no detectado clínicamente con anterioridad, de tal forma que el HZV podría constituir un marcador de la evolutividad de la enfermedad.

La Clínica Puerta de Hierro, desde su fundación en 1.964 ha constituido un centro de referencia de linfomas. Esto nos ha permitido tener acceso a un material clínico cuantioso y homogéneamente estudiado.

Al igual que en la literatura mundial, existen estudios en nuestro medio tanto de los aspectos generales de la enfermedad de Hodgkin como de los procesos infecciosos graves acaecidos en el seno de neoplasias hematológicas. Pero no tenemos noticia de ningún trabajo que analice los aspectos infecciosos de este linfoma, basado en una casuística tan extensa.

Partiendo del estudio de los aspectos generales del comportamiento de la enfermedad de Hodgkin en la totalidad de la serie como elemento comparativo, se procedió al análisis de los pacientes infectados considerando las variables siguientes:

- a) Edad,
 - b) Sexo,
 - c) Variedad anatomopatológica,
 - d) Estadío clínico,
 - e) Existencia de sintomatología general,
 - f) Estudio de la inmunidad humoral,
 - g) Estudio de la inmunidad celular,
 - h) Linfo y neutropenia,
 - i) Esplenectomia, y
 - j) Tratamiento radio y quimioterápico,
- con el fin de conocer:

- 1) Morbilidad infecciosa,
- 2) Mortalidad infecciosa,
- 3) Tipos de procesos, y
- 4) Agentes causales,

en relación con las variables consideradas, así como

- 5) Establecimiento de las posibles relaciones entre la enfermedad de Hodgkin y las infecciones por HZV.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

De Junio de 1.964 a Diciembre de 1.977, de 160.000 historias del archivo de la Clínica Puerta de Hierro se han estudiado 400 de pacientes diagnosticados anatomopatológicamente de enfermedad de Hodgkin, procedentes de los Servicios de Medicina Interna, Hematología y Radioterapia de dicho Centro.

Desde 1.969 se adoptó la clasificación anatomopatológica de Lukes y Buttler: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica.

Los pacientes vistos con anterioridad a esta fecha que estaban encuadrados en la clasificación de Jackson y Parker - paragranuloma, granuloma y sarcoma - y todos los que en cualquier fecha se consideraron como enfermedad de Hodgkin inclasificable, fueron genéricamente denominados HDK.

Los que en una o varias biopsias presentaron más de una variedad histológica fueron denominados C.

Hasta 1.972 la extensión de la enfermedad se evaluó según la clasificación de Rye:

- I.- Enfermedad limitada a una región anatómica o a dos contiguas al mismo lado del diafragma.
- II.- Enfermedad en más de dos regiones anatómicas, o en dos regiones no contiguas, al mismo lado del diafragma.
- III.- Enfermedad en ambos lados del diafragma, pero sin exten-

derse más allá de los ganglios linfáticos, bazo o anillo de Waldeyer o de ambos.

- IV.- Afectación de la médula ósea, parénquima pulmonar, pleura, hueso, piel, riñón, tubo digestivo, o cualquier tejido u órgano además de los ganglios linfáticos, bazo o anillo de Waldeyer.

Todos los estadios se subclasificarán en A o B para indicar la ausencia o presencia respectivamente de síntomas generales. En este sentido, se considerará significativa la apreciación, no explicable por otras causas, de los siguientes hechos: a) fiebre; b) sudores nocturnos; y c) prurito.

Desde 1.972 se adoptó la clasificación de Ann Arbor:

- I.- Afectación de una sola región ganglionar (I) o de un solo órgano o localización extralinfática por contigüidad (IE).
- II.- Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o localización extralinfática, por contigüidad y de una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (IIE).
- III.- Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III) a las que puede acompañar afectación

localizada de órganos o localizaciones extralinfáticas por contigüidad (III_E), o afectación del bazo (III_S), o ambas (III_{SE}).

IV.- Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con afectación asociada de ganglios linfáticos o sin ella. El motivo por el que se clasifica el paciente en estadio IV debe indicarse mediante el símbolo del órgano o tejido afectado.

Todos los pacientes serán subclasificados como A o B para indicar la ausencia o presencia respectivamente de: a) pérdida de peso superior al 10%; b) fiebre inexplicada con temperaturas superiores a 38° C., y c) sudoración nocturna.

A la totalidad de los pacientes se les practicó:

- Biopsia quirúrgica, revisada por el Departamento de Anatomía Patológica.
- Historia clínica detallada, con particular atención a la evolución de las regiones ganglionares y a la aparición de síntomas generales, así como a la presencia de patología asociada.
- Examen físico completo.
- Hemograma completo, incluyendo las tres series y VSG.

- Análisis elemental de orina con sedimento.
- Evaluación de la función renal.
- Evaluación de la función hepática.
- Determinación de Fosfatasa Alcalina sérica.
- Radiografías PA y L de tórax.

Eventualmente se practicaron:

- Cupremia, calcemia, uricemia, sideremia y TIBC.
- Tomografías torácicas.
- Serie ósea radiológica.
- Urograma intravenoso.
- Linfografía pedal bilateral.
- Gammagrafías hepática, esplénica y ósea.
- Biopsias hepática y ósea.

El Espectro Electroforético (EEF) se realizó en 245 pacientes, y cuantificación de Inmunoglobulinas (Ig) en 57.

La prueba de Mantoux se llevó a cabo en 239 casos; la prueba de sensibilización con el Dinitroclorobenceno (DNCB) en 39; y la estimulación linfocitaria in vitro con Fitoheماغلutinina (PHA) en 14. Tanto estas determinaciones como las anteriores se llevaron a cabo formando parte del protocolo inicial de estudio.

252 pacientes fueron laparotomizados, y en 245 oca-

siones se practicó esplenectomía.

Fueron tratados con Telecobaltoterapia (TCT) 355 pacientes, teniendo en cuenta dosis, extensión y fecha de recepción, que no se detallan por su gran variabilidad.

Recibieron tratamiento quimioterápico (QT) 280 pacientes, conociéndose tipo, dosis y fecha de administración, que por el mismo motivo no se detallan.

Algunos pacientes habían sido tratados con radio y quimioterapia antes de ser remitidos a nuestra institución.

En cada paciente que presentó una infección se consideraron: tipo de proceso infeccioso y fecha en que la desarrolló; agente (s) causal (es); tratamiento y evolución. Dependiendo de las características de los distintos episodios se practicaron: hemograma; análisis elemental de orina; evaluación de las funciones renal y hepática; aglutinaciones a Brucella y Salmonella y Coombs a Brucella; conteo y tipo de células y determinaciones de glucosa, proteínas totales y cloruros en líquido cefalorraquídeo y conteo y tipo de células y determinaciones de glucosa, proteínas totales y lacticodehidrogenasa en exudados pleural y peritoneal; radiografías PA y L de tórax, en ocasiones con tomografías. En el esputo, eventualmente obtenido por aspiración trasla-

ríngea, se realizó examen en fresco, tinción de Gram y cultivo en medios habituales; tinción de Ziehl-Nielsen y cultivo en medio de Lowenstein-Jensen en esputo, jugo gástrico y orina. Hemocultivos en medios habituales y de Ruiz-Castañeda. Cultivo de orina. Tinción de Gram y cultivos de líquido cefalorraquídeo, exudados pleural y peritoneal, y exudado de heridas. El procesamiento de todas las muestras se realizó según las técnicas habituales del Servicio de Microbiología, utilizándose la última clasificación bacteriológica del Manual Bergey para la denominación de los agentes bacterianos (20).

Análisis estadístico

El estudio estadístico aplicado a los 400 pacientes constó de dos partes.

La primera es una estadística descriptiva basada en observar fenómenos, recontar datos, ordenarlos y sintetizarlos, quedando reflejados en tablas de porcentajes, diagramas de barras y tablas de frecuencia.

La segunda parte estudia conclusiones de las dependencias que puedan existir entre los datos o variables. Como la mayor parte de los datos tienen un carácter cualitativo, el tratamiento estadístico se realizó aplicando el con-

traste de significación χ^2 . χ^2 se emplea para contrastar la diferencia de respuestas de dos o más grupos ante un determinado estímulo. En este caso los datos se anotan en las llamadas tablas de contingencia. La χ^2 teórica se obtuvo de las tablas de Pearson, con un valor de 3'84 para un intervalo de confianza del 5%. La χ^2 calculada que fué superior al valor teórico se consideró estadísticamente significativa.

En el análisis de los datos cuantitativos se aplicó la t de Student, que se utiliza para comparar la similitud entre las medias de dos poblaciones. El valor calculado de t se contrastó con el valor teórico de las tablas de Student, eligiendo como nivel de significación el 5%. Cuando la t calculada fué mayor que la teórica con un valor de p igual o menor de 0'05 las medias de las poblaciones se consideraron significativamente diferentes.

Los datos fueron procesados con la ayuda de un computador Hewlett-Packard modelo 2116.-B.

4.1. Aspectos generales.-

4.1.1. Descripción de la serie.-

De entre 150.000 historias clínicas se han estudiado 400 pacientes afectos de enfermedad de Hodgkin, lo que supone una incidencia del 0'25%. En la distribución por edades, el grupo más numeroso corresponde al estadio III, siendo de las variedades anatómicas la D.H. la que ocupa la mínima frecuencia. Es también proporcionalmente la existencia de sintomatología general en nuestros pacientes (Tabla 1).

Del estudio de las relaciones entre estadio clínico y sintomatología (Fig. 1) observamos que el porcentaje de pacientes con sintomatología general aumenta con la extensión de la enfermedad, siendo esta relación estadísticamente significativa.

En cuanto a la relación variable anatómica y sintomatología general (Fig. 2), **RESULTADOS** el porcentaje de pacientes que presentan sintomatología general es proporcionalmente creciente del PI. a la IV, CM y D.H. con-

4.1. Aspectos generales.-

4.1.1. Descripción de la serie.-

De entre 160.000 historias clínicas se han estudiado 400 pacientes afectos de enfermedad de Hodgkin, lo que supone una incidencia del 0'25%. En la distribución por estadios, el grupo más numeroso corresponde al estadio III, siendo de las variedades anatomopatológicas la C.M. la que ocupa la máxima frecuencia. Es también preponderante la existencia de sintomatología general en nuestros pacientes (Tabla 1).

Del estudio de las relaciones entre estadio clínico y sintomatología (Fig. 1) observamos que el porcentaje de enfermos con sintomatología general aumenta con la extensión de la enfermedad, siendo esta relación estadísticamente significativa.

En cuanto a la relación variedad anatomopatológica/sintomatología general (Fig. 2), observamos que el porcentaje de pacientes que presentan sintomatología general es progresivamente creciente del PL a la EN, CM y DL con-

siderados en este orden, siendo esta relación estadísticamente significativa.

En lo que se refiere a la relación variedad anatomopatológica/estadío clínico (Fig. 3), existe una mayor proporción de pacientes del PL en el estadio I, de la EN en el II, de la CM en el III, y de la DL en el IV, teniendo estas relaciones significación estadística.

En la distribución por sexos (Tabla 2), la relación varón/hembra (V/H) en los 400 pacientes es de 1'56. Desglosándola por estadios (Fig. 4) las relaciones son: I=1'50/1; II=1/1'20; III=2'48/1; IV=1'58/1; es decir, observamos una inversión del cociente general en el estadio II, y un claro predominio de los varones en el III.

En cuanto a la relación sexo/variedad anatomopatológica (Fig. 5), los valores hallados son los siguientes: PL=3'5/1; EN=1/1'62; CM=2'5/1; DL=2'16/1, es decir, predominan los varones, especialmente en la variedad PL, excepto en la EN en donde dicha proporción se invierte. Todas estas relaciones fueron estadísticamente significativas.

Las edades de los 400 pacientes oscilaron entre 3 y 71 años, con un promedio de 32.30 años (Fig. 6). La curva de distribución muestra un pico de máxima incidencia entre los 25 y los 35 años, existiendo un segundo incremento de la frecuencia alrededor de los 50 años. Desglosando la edad por estadios, se observa una edad media más avanzada en el estadio IV. En cuanto a las variedades anatomopatológicas, se observa un incremento progresivo en la edad media desde las formas más benignas hasta las más graves.

De los 400 pacientes, en 111 se detectó afectación extraganglionar inicial (Tabla 3), siendo hígado, pulmón y hueso los órganos más frecuentemente invadidos. En 22 pacientes estaba afectado más de un órgano.

En 107 pacientes se observó patología asociada al linfoma (Tabla 4), siendo ésta de índole neoplásica en 11 casos; infecciosa previa al diagnóstico de Hodgkin en 13, y de otro tipo en los 83 casos restantes. Dentro de este último grupo, en 6 ocasiones esta patología facilitó la aparición de complicaciones infecciosas.

4.1.2. Determinaciones analíticas.-

El EEF se realizó en 245 pacientes. La albúmina fue normal (igual o mayor de 3'5 gr./dl.) en 132, y estaba descendida en 113. La alfa-2-globulina fué normal (0'5-0'9 gr./dl.) en 163 casos, y estuvo aumentada en 82. De estos últimos, y en relación con el estadio clínico (Fig. 7) se observa que el porcentaje de enfermos que presentan dicha fracción elevada se incrementa con la extensión de la enfermedad: del 17'3% en el estadio I hasta el 42'3% en el estadio IV.

En relación con la inmunidad humoral, se detectó hipogammaglobulinemia (menor de 0'7 gr./dl.) en solo 14 de las 245 determinaciones - 5'7% -. Esta baja proporción impide establecer una correlación estadística significativa entre la hipogammaglobulinemia y la extensión de la enfermedad (Fig. 8). Se realizó cuantificación de Ig en 57 casos: la IgG menor de 800 mg./dl. se detectó en 7 casos, de los cuáles 1 correspondía al estadio I, 3 al II, 1 al III y 2 al IV; la IgA fué menor de 90 mg./dl. en 2 casos, tratándose de estadios II y IV; la IgM fué menor de 45 mg./dl. en 5 casos, corres-

pondiendo 1 al estadio I, 2 al III y 2 al IV. Como en el apartado anterior, la baja frecuencia con que se encontraron disminuidas las fracciones de Ig impide encontrar una correlación con la extensión de la enfermedad.

4.1.3. Importancia clínica

En cuanto a la inmunidad celular, la prueba de Man toux se realizó en 239 pacientes: fué negativa en 181 y po sitiva en los 58 restantes. La prueba de sensibilización con el DNCB se realizó en 39 casos, siendo negativa en 33 y positiva en los 6 restantes. 242 pacientes tenían reali zada una u otra prueba, y fueron anérgicos 178 de ellos, lo que representa el 73'55%. Estudiando su distribución según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sinto matología (Tabla 5), es significativo el menor porcentaje de pacientes anérgicos en la variedad PL; mientras que, por el contrario, el porcentaje de anergia es superior en el estadio IV y en presencia de sintomatología general. En las restantes variedades y estadios, la proporción de enfermos anérgicos sigue la distribución general de la serie.

De los estudios in vitro, se practicó la prueba de estimulación de los linfocitos por medio de la PHA en 14 pacientes, obteniéndose en 11 una respuesta normal, estan-

do en los 3 restantes deprimida (Tabla 6), no existiendo ninguna correlación entre este resultado y la reactividad cutánea medida por las pruebas de Mantoux y/o DNCB.

4.1.3. Laparotomía clasificadora.-

El total de laparatomías realizadas fué de 254 en 252 pacientes, ya que en 2 casos se repitió en el transcurso de la enfermedad para verificar la progresión de ésta.

En 2 casos la indicación fué fundamentalmente terapéutica por: perforación de úlcera gastroduodenal en 1 caso, y por perforación intestinal secundaria a invasión tumoral en el otro.

La laparatomía se asoció a uréterolitotomía en 1 caso.

En 7 pacientes no se realizó esplenectomía, con lo que el número de éstas fué de 245.

En la Tabla 7 se recoge la distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de los 252 pacientes tras la laparotomía clasificadora, destacando el escaso porcentaje de pacientes sometidos a esta exploración dentro de

la variedad inclasificable - 40 de 132 - debido a que en este grupo están incluidos todos los pacientes estudiados con anterioridad a 1.970.

Comparando este grupo con el total de la serie (Tabla 8) se puede comprobar que la muestra es homogénea con relación a las variedades anatomopatológicas, mientras que en lo que se refiere a los estadios hay un menor porcentaje de laparotomizados en el I, y fundamentalmente en el IV. En este último debido a que, los casos encuadrados en ese estadio por los estudios previos, no se laparotomizaron.

En cuanto a la distribución por sexos, 155 fueron varones y 97 hembras, siendo la relación de 1'59, prácticamente igual a la de la serie general.

La edad media de los laparotomizados fué de 29. 30 años, inferior en 3 a la de la serie general, lo cuál está en función del mayor número de pacientes laparotomizados en estadios I, II y III.

30 pacientes - 11'90% - sufrieron complicaciones consecutivas a la laparotomía, con un total de 36 episodios. En la Tabla 9 se expresa la distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de los citados pacientes.

Comparando estos datos con el total de enfermos laparotomizados (Tabla 10) no se establecen relaciones estadísticamente significativas en cuanto a las variedades anatomopatológicas, estadios clínicos y presencia de sintomatología general, debido al bajo número de observaciones.

En cuanto a los sexos, 18 fueron varones y 12 hembras, lo que arroja una relación de 1'50, similar a la de los laparotomizados y a la de la serie total.

La edad media de los enfermos que presentaron complicaciones fué de 32.80 años, 3.5 años superior a la del total de los laparotomizados. Destaca la ausencia de complicaciones en la primera década de la vida (Fig. 9).

Las complicaciones se valoraron desde tres puntos de vista, considerándolas: en cuanto a severidad, leves y graves (Tabla 11 A); en cuanto al momento de producción, precoces cuando tuvieron lugar en el primer mes del postoperatorio, y tardías (Tabla 11 B); y en cuanto a su naturaleza, no infecciosas e infecciosas (Tabla 11 C), detallándose en estas últimas los agentes aislados en cada grupo de procesos (Tabla 12). Las complicaciones fueron graves en algo más del 50% de los casos. En las precoces, el 90% fueron de tipo infeccioso. Los episodios infecciosos constituyeron el 80% de las complicaciones de la laparotomía. En cuanto a las bacterias, se reparten casi por igual

Gram positivas y Gram negativas, encabezando los grupos *S. aureus* y *E. coli* respectivamente.

Como consecuencia de las complicaciones fallecieron 6 pacientes (Tabla 13).

En resumen, la morbilidad global de la laparotomía fué del 14'17% y la infecciosa del 11'41%. La mortalidad global del 2'38%, y la infecciosa del 1'19%.

4.1.4. Tratamiento.-

De los 400 pacientes, 4 no recibieron ningún tipo de tratamiento: 1 por fallecimiento inmediato tras el ingreso, siendo diagnosticado en la necropsia; 1 por aplasia de médula ósea; 1 por fallecimiento con un cuadro de sepsis inmediato a la laparotomía; y el último porque se negó a recibir cualquier forma de tratamiento.

Fueron tratados con TCT 355 enfermos. En la Tabla 14 se describe la distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de estos pacientes, y su relación con el total de los 400 enfermos de la serie. Se observa que la totalidad de los pacientes en estadio I recibieron esta terapéutica, y cómo decrece su utilización con la extensión de

la enfermedad.

Recibieron tratamiento con QT 280 pacientes. En la Tabla 15 se describe la distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de estos pacientes, y su relación con el total de los 400 enfermos de la serie. Se observa un incremento progresivo en la utilización de esta terapia con la extensión de la enfermedad, así como en las variedades anatomopatológicas de peor pronóstico.

241 pacientes recibieron TCT y QT. En la Tabla 16 está representada su distribución como en los casos anteriores, destacando cómo casi el 75% de los estadios III recibieron esta forma de terapia combinada.

Presentaron complicaciones graves atribuibles a la TCT 7 pacientes, lo que representa el 1'97% de los así tratados, con un total de 8 procesos (Tabla 17), no siendo letal ninguno de ellos. Del estudio de la edad, sexo, variedad anatomopatológica, estadio clínico y presencia o no de sintomatología general, no se han detectado factores de riesgo que predispusieran a padecer estas complicaciones con relación al total de los así tratados.

En la Tabla 18 se describen los pacientes que presentaron otra neoplasia asociada a la enfermedad de Hodgkin.

En los casos de tumoración benigna, el diagnóstico de la misma fué previo al del linfoma.

De los 8 casos de tumoraciones malignas, en 3 el diagnóstico fué asimismo previo al de enfermedad de Hodgkin. En el caso del Sarcoma de Kaposi fué simultáneo. En los 4 restantes, 2 leucemias mieloblásticas y 2 carcinomas epidermoides de laringe, se realizó entre 2.7 y 8 años después del diagnóstico del linfoma. El factor común a todos ellos lo constituye el haber recibido QT, asociada en 3 a TCT.

4.1.5. Evolución.-

El promedio de seguimiento de la serie fué de 37.05 meses/paciente, oscilando entre 7 días y 141 meses, con un total de 14.820 meses . paciente.

Al cabo de este tiempo promedio, murieron 131 pacientes - mortalidad global 32'75% - siendo la progresión tumoral y la infección la primera y segunda causas conocidas de muerte, respectivamente (Fig. 10).

Analizando según el método actuarial la supervivencia en el contexto global de la serie, se obtiene que ésta

es del 58'5% a los 5 años, y del 45'1% a los 10 (Fig. 11 A y B).

Al desglosarla por estadios clínicos, en el I es del 83'7% a los 5 y 10 años (Fig. 12 A y B). En el II, del 78'3% a los 5 años y del 51'7% a los 10 (Fig. 13 A y B). En el III, del 56'1% a los 5 años y del 44'9% a los 10 (Fig. 14 A y B). Y en el estadio IV, del 30'7% a los 5 años y del 24'5% a los 10 (Fig. 15 A y B).

Considerando las variedades anatomopatológicas, en el PL es del 83'3% a partir del segundo año (Fig. 16 A y B). En la EN del 72'6% a los 5 años y del 59'4% a los 10 (Fig. 17 A y B). En la CM, del 69'8% a los 5 años, y del 65'0% a los 10 (Fig. 18 A y B). Y en la DL del 28'2% a los 5 años y del 14'1% a los 10 (Fig. 19 A y B).

Practicamente existe identidad en el comportamiento del estadio I y la variedad PL, tanto a los 5 como a los 10 años. Considerando la supervivencia hasta los 5 años, existe un notable paralelismo entre el estadio II y la EN, así como entre el estadio IV y la DL (Fig. 20).

4.2. Infecciones.-

4.2.1. Aspectos generales.-

160 pacientes sufrieron 244 episodios infecciosos, lo que supone que un 40% de los pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin presentaron al menos un episodio infeccioso en el transcurso de su evolución.

El promedio de seguimiento de este grupo fué de 43.08 meses/paciente, con un total de 6.894 meses . paciente.

En el 47% de estos enfermos había tenido lugar una progresión del estadio clínico en el intervalo de tiempo comprendido entre el diagnóstico del linfoma y la aparición del primer episodio infeccioso (Fig. 21).

La distribución en valor absoluto y porcentual según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de los 160 pacientes que sufrieron infecciones (Tablas 19 y 20) demuestra que el menor porcentaje corresponde a los estadios I y II; con respecto a la sintomatología, el 70% eran B, teniendo estas relaciones significación estadística. Por el contrario, no existe ningún tipo de relación con las variedades anatomopatológicas.

El número de episodios infecciosos/paciente fué de 1'52. Desglosando este cociente por variedades anatomopatológicas, estadios clínicos y sintomatología (Tabla 21), se observa que es significativamente superior en la DL y en el estadio II, siendo inferior en el estadio I.

En cuanto a la distribución por sexos, 104 fueron varones y 56 hembras, con una relación de 1'85/1, superior a la del total de la serie. Al desglosarlo por variedades anatomopatológicas y estadios (Tabla 22), se observa que este incremento se realiza a expensas de todas las variedades histológicas, con excepción de la EN; con respecto a los estadios, este aumento solo es notorio en el III.

La edad de este grupo osciló entre 3 y 70 años, con una media de 33.72 años (Fig. 22), no estableciéndose diferencias significativas con respecto al conjunto de los 400 enfermos, tanto considerados globalmente como por estadios, variedades anatomopatológicas y décadas de la vida. Sin embargo, al considerar el porcentaje de pacientes que sufrieron infecciones en cada década, se observa que con la edad existe un incremento de la frecuencia de infecciones (Fig. 23).

4.2.2. Determinaciones analíticas.-

El EEF se realizó, en el curso del estudio inicial, en 110 pacientes, detectándose hipogammaglobulinemia en 10. Dada la baja incidencia, tanto en este grupo como en la serie general, de hipogammaglobulinemia, las correlaciones entre ambos carecen de significación (Fig. 8 B y C).

En 113 pacientes se estudió la inmunidad celular mediante tests de respuesta cutánea. La reacción de Mantoux se realizó en 110 casos, siendo negativa en 90. La sensibilización cutánea con DNCB se realizó en 24 casos, siendo negativa en 21. Un total de 88 pacientes - 80% - mostraron anergia para una o ambas pruebas. Comparando estos 88 enfermos con los 90 que presentaron anergia cutánea entre los no infectados - 68% - (Tabla 23), no hay diferencias significativas entre ambos, salvo en lo que respecta al estadio I, en donde observamos una menor incidencia de infecciones a pesar de la situación de anergia.

El test de estimulación con PHA se realizó en 9 pacientes, obteniéndose respuesta normal en 8.

Durante el episodio infeccioso se practicaron 205 hemogramas en 136 pacientes, encontrándose neutropenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$ en 9 casos - 6'61% -, de los cuáles fa-

llecieron a causa de la infección 5 pacientes - 55'55% -.

4.2.3. Análisis de la infección.-

89 pacientes sufrieron al menos 1 episodio infeccioso sin haber sido esplenectomizados - 53'93% -, y 81 lo presentaron postesplenectomía - 33'06% -. En 10 casos hubo infecciones antes y después de la esplenectomía.

115 pacientes estaban recibiendo o habían recibido TCT cuando tuvo lugar la infección. La distribución en el tiempo de los 162 episodios (Fig. 24) demuestra cómo la máxima incidencia tiene lugar durante la recepción de la TCT y en los 6 meses siguientes, intervalo en el que se concentra más de la mitad de los episodios.

107 pacientes sufrieron 152 episodios durante o después de la administración de QT. Su distribución en el tiempo (Fig. 25) demuestra que en el 42% de los episodios el paciente estaba recibiendo este tratamiento, y en el 36% lo había recibido en los 6 meses previos.

Con relación al tipo de episodio infeccioso, el más frecuente fué el debido a HZV, suponiendo el 35% del total de infecciones, seguido en frecuencia por los procesos respiratorios, génitourinarios, quirúrgicos y sepsis (Tabla 24).

En 25 episodios no se identificó el agente causal, y en 35 se halló más de 1. Se identificaron un total de 269 agentes (Tabla 25). Las bacterias ocupan el primer lugar en cuanto a frecuencia como agente etiológico, con un 63% sobre el total, y dentro de ellas, a las Gram negativas corresponde el 38'6%.

De los 244 episodios infecciosos, 26 fueron causa directa de muerte - 10'65% -, que referido a los 160 pacientes supone una mortalidad del 16'25%.

El 69'23% de los episodios letales fueron sepsis (Tabla 26). En éstos se identificaron 26 agentes, en los que el 80'7% fueron bacterias, predominando dentro de ellas las Gram negativas (Tabla 27).

Así pues, entre los agentes infecciosos responsables de fallecimiento en los enfermos hodgkinianos, encontramos en primer lugar a las bacterias Gram negativas, con un 46'15%; en segundo lugar a las Gram positivas con un 34'61%; y en tercer lugar a los virus con un 15'38%.

4.2.3.1. Infecciones en pacientes esplenectomizados.-

4.2.3.1.1. Aspectos generales.-

De los 245 pacientes sometidos a esplenectomía, en 81, lo que representa el 33'06%, se produjeron un total de 121 episodios infecciosos. El seguimiento de este grupo alcanza un promedio de 42.58 meses/paciente, con un total de 3.449 meses . paciente.

Se ha estudiado la distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de estos episodios en los 81 pacientes (Tabla 28), observándose con relación al total de episodios infecciosos (Tabla 20) una mayor incidencia, estadísticamente significativa, para la variedad CM en estadios III y IV.

En lo que respecta al número de episodios/paciente fué de 1'47 (Tabla 29), distribuyéndose del mismo modo que el conjunto de los episodios infecciosos (Tabla 21).

En cuanto al sexo, 53 fueron varones y 28 hembras, lo que supone una relación de 1'82/1, superior a la de la serie total pero similar a la del conjunto de los infectados.

La edad promedio de este grupo (Fig. 26) fué de 28.56 años, significativamente inferior tanto a la del total de pacientes infectados como a la de la serie considerada en su conjunto.

4.2.3.1.2. Determinaciones analíticas.-

En 53 pacientes se realizó EEF, detectándose hipogammaglobulinemia en 7 casos, ninguno de los cuáles estaba en edad pediátrica.

De 104 determinaciones de la cifra de leucocitos en sangre periférica, realizadas durante el proceso infeccioso, se registró neutropenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$ solo en 4 casos - 3'84% -.

La prueba de Mantoux se llevó a cabo en 59 pacientes, siendo positiva en 11 y negativa en los 48 restantes. El test de sensibilización con el DNCB se realizó en 17, siendo positivo en 3 y negativo en los otros 14. La prueba de estimulación con PHA se realizó en 9 casos, obteniéndose en 8 respuesta normal, y disminuida en 1.

4.2.3.1.3. Análisis de la infección.-

Con relación al tiempo transcurrido desde la esplenectomía hasta la aparición del episodio infeccioso (Fig. 27), los tiempos varían entre unos días y más de 36 meses, observándose que el 48'75% de los citados episodios ocurrieron en los primeros 6 meses, y el 70'23% durante el primer año, encuadrándose en el primer mes las complicaciones infecciosas inherentes al acto quirúrgico en sí.

El tipo de proceso infeccioso más frecuente fue el HZV, seguido de las infecciones consecutivas a manipulaciones quirúrgicas, infecciones respiratorias, urinarias y sepsis (Tabla 30).

Se identificaron como responsables de las mismas 137 agentes (Tabla 31) correspondiendo el grupo más numeroso a las bacterias, y dentro de ellas, las Gram negativas fueron el 34'9% del total, seguidas de las Gram positivas con un 22'6%.

La infección fue causa directa de la muerte en 13 pacientes - mortalidad del 16'05% -. Su distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología (Tabla 32) pone de manifies

to que ninguno pertenecía a la variedad PL, así como tampoco ninguno se encontraba en el estadio I; 12 de los 13 pacientes eran estadio III o IV, y 11 presentaban sintomatología general. Sin embargo, estos datos no son representativos estadísticamente, dado el bajo número de observaciones.

La relación V/H fué de 3'3/1, muy superior a la de los infectados esplenectomizados.

La edad promedio de estos pacientes (Fig. 26) fué de 33.38 años, que si bien es netamente superior a la del total de enfermos infectados tras la esplenectomía, no alcanza valores estadísticamente significativos dado el escaso número de observaciones.

10 de estos pacientes tenían realizados EEF, detectándose hipogammaglobulinemia solo en 1.

De 11 hemogramas realizados en el curso de la infección, se detectó neutropenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$ en 2 casos.

En 10 casos se había realizado la prueba de Mantoux, siendo negativa en 9 y positiva en 1. El test de sensibilización con DNCB en 4, siendo negativo en 3 y positivo en 1. Comparándolo con el total de pacientes anérgicos entre los infectados esplenectomizados, no se observaron

diferencias significativas. La estimulación con PHA fué normal en los 2 casos en que se realizó.

Con relación al momento en que se produjo la infección letal tras la esplenectomía (Fig. 27), el 46'15% tuvo lugar en los 6 meses siguientes, y el 76'9% dentro del primer año. Esta distribución es paralela a la observada en la infección postesplenectomía en general.

Por lo que respecta a los tratamientos aplicados, 6 de los 13 pacientes habían recibido TCT en los 6 meses anteriores a la infección, y 8 habían recibido QT en un intervalo inferior a 1 mes.

La sepsis fué la primera causa de muerte en estos pacientes, ocurriendo en 10 casos, seguida de las infecciones respiratorias, que tuvieron lugar en 4 casos (Tabla 33).

Los agentes responsables más frecuentes fueron las bacterias, que se aislaron en 11 procesos, y dentro de ellas, las Gram negativas (Tabla 34). El 71'4% de las bacterias aisladas son flora habitual del tracto gastrointestinal.

En 2 casos el responsable fué un HZV diseminado, cutáneo y visceral, con afectación meningoencefálica en ambos casos.

En 1 solo caso se aisló un hongo, *C. albicans*, acompañando a bacterias en el seno de una infección respiratoria.

4.2.3.2. Infecciones en pacientes no esplenectomizados.-

4.2.3.2.1. Aspectos generales.-

De 155 pacientes no esplenectomizados, 89 - 57'41% - sufrieron un total de 123 episodios infecciosos. El seguimiento de este grupo alcanza un promedio de 38.70 meses/paciente, lo que supone un total de 3.445 meses . paciente.

La distribución en valor absoluto y porcentual de los episodios infecciosos ocurridos en estos pacientes, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología (Tabla 35), pone de manifiesto, con relación al total de episodios infecciosos (Tabla 20) una menor incidencia en todas las variedades histológicas a expensas de un incremento en el grupo de Hodgkin no clasificable, no estableciéndose diferencias en cuanto a estadios y sintomatología.

La proporción episodio infeccioso/paciente fué de 1'38 (Tabla 36). Al estudiar las diversas variedades y estadios, no se obtuvieron diferencias significativas con respecto al total de infectados (Tabla 20).

55 fueron varones y 34 hembras, con una relación de 1'61/1, inferior a la del conjunto de infectados y similar

a la de la serie total.

La edad promedio de este grupo (Fig. 28) fué de 37.48 años, significativamente superior a la de los 400 pacientes, y muy especialmente con respecto a la de los infectados esplenectomizados.

4.2.3.2.2. Determinaciones analíticas.-

En 69 pacientes se realizó EEF, detectándose hipogammaglobulinemia en 4 casos.

De 94 hemogramas realizados durante el episodio infeccioso se halló neutropenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$ en 5 casos - 5'91% -.

La prueba de Mantoux se efectuó en 61 pacientes, siendo positiva en 13 y negativa en 48. El test de sensibilización con DNCB se realizó en 9 pacientes, siendo negativo en todos los casos.

4.2.3.2.3. Análisis de la infección.-

Los procesos infecciosos están encabezados por el HZV, que fué responsable del 31'7% de los episodios, seguido por las infecciones respiratorias, urinarias y sep-

sis (Tabla 37).

Se identificaron como responsables 131 agentes, dentro de los cuáles corresponde a las bacterias el 64'8%, y dentro de ellas las Gram negativas representan el 39'69%, correspondiendo el 23'66% a las Gram positivas sobre el total de agentes causales (Tabla 38).

La infección fué causa directa de la muerte en 13 pacientes - mortalidad de 14'60% -. Su distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología (Tabla 39) es equivalente a la del total de infectados no esplenectomizados en cuanto a las variedades. En lo que se refiere a los estadios, 10 de los 13 pacientes eran estadios III y IV, y 12 de los 13 presentaban sintomatología general.

10 fueron varones y 3 hembras, con una relación de 3'33/1, muy superior a la de todo este grupo.

La edad promedio de los fallecidos (Fig. 28) fué de 44.30 años, significativamente superior a la del grupo de pacientes fallecidos por infección tras la esplenectomía.

8 de estos enfermos tenían realizado EEF, no detectándose en ninguno hipogammaglobulinemia.

De 8 hemogramas realizados durante la infección, se halló neutropenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$ en 4 casos, llegando a ser en uno inferior a $100/\text{mm}^3$.

La prueba de Mantoux se había realizado en 6, siendo negativa en todos. Ninguno tenía estudios con DNCB o PHA. El escaso número de estudios de la inmunidad celular no permite realizar ningún tipo de análisis de la anergia.

Con respecto a la terapéutica, 5 pacientes habían recibido TCT en un intervalo inferior a 6 meses cuando se produjo la infección letal. En 6 se había aplicado QT en el mes anterior al episodio.

La sepsis encabeza la relación de procesos causales, con 8 episodios, seguida de las infecciones respiratorias con 3 (Tabla 40).

En cuanto a los agentes causales, se identificaron 9, ocupando las bacterias el primer lugar (Tabla 41).

4.2.3.3. Procesos infecciosos más frecuentes.-

4.2.3.3.1. Sistema Nervioso Central.-

Tuvieron lugar 3 episodios de meningoencefalitis viral, que corresponde al 1'22% del total de infecciones. En 2 casos se produjeron en el curso de un HZV diseminado con afectación visceral; en el tercer caso se invocó la etiología vírica por las características del líquido cefalorraquídeo y la negatividad de los cultivos bacteriológicos, si bien no se llegó a identificar el agente causal.

Los 3 casos eran estadios III o IV; los 2 infectados por HZV habían sido esplenectomizados en los 3 meses anteriores. Con relación a los tratamientos, la TCT estaba muy cercana en 1 caso, pero en los otros 2, tanto de la TCT como de la QT habían transcurrido más de 12 meses.

Los 3 pacientes fallecieron a consecuencia de la infección. En el contexto de los episodios infecciosos letales, a éstos les corresponde una mortalidad del 11'53%.

En nuestra serie no hemos observado infecciones del Sistema Nervioso Central por bacterias, hongos ni protozoos.

4.2.3.3.2. Hepatitis aguda viral.-

Se observaron 4 casos de hepatitis aguda viral, siendo positiva en 1 la determinación de HBsAg. 3 curaron, falleciendo el cuarto en un cuadro de hepatitis fulminante.

4.2.3.3.3. Cutáneas.-

Se produjeron 7 infecciones cutáneas, todas ellas leves y originadas por cocos Gram positivos (Tabla 42).

4.2.3.3.4. Otorrinolaringológicas.-

Ocurrieron 10 infecciones de la esfera otorrinolaringológica (Tabla 43), todas leves a excepción de una: se trataba de una faringitis en la que se aislaron Enterobacter sp. y P. aeruginosa; unos días después el paciente presentó un cuadro de sepsis con hemocultivos positivos, aislándose el último de los gérmenes citados, episodio a consecuencia del cuál falleció.

4.2.3.3.5. Sepsis.-

19 pacientes presentaron esta complicación. Al considerar su distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología (Tabla 44), se observa cómo la CM y la DL totalizan 9 de los casos; en cuanto a los estadios, destaca la inexistencia de pacientes en el I, y que 17 eran III o IV; salvo 1 caso, todos presentaban sintomatología general.

En cuanto a la distribución por sexos, 14 fueron varones y 5 mujeres, con una relación de 2'8/1, superior a la del total de enfermos infectados.

La edad media de estos pacientes (Tabla 45) fué de 37.57 años, oscilando entre 22 y 63.

En 14 casos se había realizado EEF, no detectándose en ninguno hipogammaglobulinemia (Tabla 45). Se practicó cuantificación de Ig en 4 casos, estando la IgG disminuida en 2, y la IgM en 1.

En el transcurso del episodio infeccioso se realizaron 12 hemogramas, hallándose neutropenia inferior a 1.000/ mm^3 en 3 pacientes (Tabla 45).

En 14 se estudió la reactividad cutánea mediante las pruebas de Mantoux y/o DNCB, presentando anergia 12. La es-

timulación linfocitaria con PHA se había llevado a cabo en 2 casos, obteniéndose respuesta normal en ambos (Tabla 45).

10 pacientes estaban esplenectomizados, y 2 de ellos presentaron la sepsis en el postoperatorio inmediato (Tabla 45).

13 pacientes habían recibido TCT: en 8 había transcurrido un intervalo inferior a 6 meses, y en 10 inferior a 1 año entre la terapéutica y la infección (Tabla 45).

15 habían recibido QT: presentaron la sepsis durante el tratamiento 6 pacientes, y 7 en los 6 meses siguientes (Tabla 45).

La adquisición de la infección fué extrahospitalaria en 8 casos, e intrahospitalaria en 11.

En cuanto al origen más probable de la sepsis (Tabla 46), se consideró pulmonar en 4, peritoneal en 2, urinario en 1, otorrinolaringológico en 1, y desconocido en 11 casos. El hemocultivo fué positivo en 4 casos, en uno de los cuáles se aisló más de un germen; fué negativo en 15, si bien se consideraron probablemente imbricados una serie de agentes aislados en infecciones concomitantes, las cuáles fueron asumidas como origen. En los citados hemocultivos predominaron las bacterias Gram positivas, con el *S. pneumoniae* en primer lugar.

En cuanto a la evolución, murieron 18 pacientes (Tabla 45). En el conjunto de los fallecidos por infección, supone el 69'23%.

4.2.3.3.6. Génitourinarias.-

Tuvieron lugar 38 episodios infecciosos del tracto urogenital: 36 fueron infecciones urinarias, y 2 genitales - vulvovaginitis y orquioepididimitis abscesificada -.

En 27 de los casos la adquisición fué intrahospitalaria, estando 4 de los pacientes con sonda vesical.

Se aislaron 51 agentes infecciosos (Tabla 47): el 82'3% de ellos fueron bacterias Gram negativas, siendo E. coli el germen más frecuentemente identificado, responsable de 22 episodios. Klebsiella sp., Proteus sp., y S. faecalis fueron causa de 6 episodios cada uno.

Todas tuvieron carácter leve, salvo un caso en el que se la consideró origen de una sepsis mortal.

4.2.3.3.7. Respiratorias.-

Tuvieron lugar en 52 ocasiones, lo cual supone una frecuencia del 21'3% sobre el total de episodios infeccio-

sos.

La forma más frecuente de infección respiratoria fué la bronquitis aguda, totalizando 25 episodios, seguida de la neumonía en 19, tuberculosis - pulmonar en 5, empiema pleural en 2 (con afectación pericárdica en 1 de los casos), y absceso pulmonar en 1 caso. Asimismo, en el curso de un HZV diseminado hubo afectación pulmonar (Tabla 24).

Se identificaron 65 agentes causales (Tabla 48), de los cuáles el 95'3% fueron bacterias, correspondiendo el 60% sobre el total de agentes infecciosos a las Gram negativas, encabezadas por *K. pneumoniae*. No se aisló agente en 9 ocasiones.

De los 5 casos de Tuberculosis pulmonar, solo se demostró el *M. tuberculosis* en 2, aislándose en 1 caso a partir del esputo y en el otro del jugo gástrico. En los 3 restantes el diagnóstico fué clínico.

En cuanto a la adquisición de la infección, fué intrahospitalaria en 10 bronquitis, 9 neumonías y 1 empiema.

Excluyendo las tuberculosis, 22 de estos procesos fueron considerados graves, los cuáles tuvieron lugar en 20 pacientes. Al estudiar su distribución en valor absoluto y porcentual según variedad anatomopatológica, estadio

clínico y sintomatología, destaca que ningún paciente presentaba la variedad PL, ni se encontraba en el estadio I, mientras que 11 pacientes pertenecían al estadio IV; 15 tenían sintomatología general (Tabla 49).

12 fueron varones y 8 hembras, siendo la relación de 1'5/1, igual a la del total de la serie.

El promedio de edades fué de 34'5 años, similar a la del total de los infectados.

El EEF se realizó inicialmente en 14 pacientes, no detectándose en ningún caso hipogammaglobulinemia.

En todos los procesos se realizó hemograma, encontrándose neutropenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$ en solo 3.

En 11 de los 14 casos estudiados mediante los tests de Mantoux y/o DNCB se encontró anergia cutánea. La estimulación con PHA se practicó en 4, mostrando todos ellos una respuesta normal.

12 de los episodios ocurrieron en pacientes esplenectomizados, 3 de ellos en el postoperatorio inmediato.

12 pacientes habían recibido TCT, y 16 QT, la mitad de los cuáles padeció la infección durante la recepción de ésta última.

En lo que respecta al tipo de proceso (Tabla 50), 19 fueron neumonías, 2 empiemas y 1 absceso.

4.2.3.4 La adquisición fué intrahospitalaria en 9 ocasiones.

4.2.3.4 Se aislaron 18 agentes causales (Tabla 51), repartiéndose por igual las bacterias Gram positivas y Gram negativas. No se aisló germen en 8 episodios, y en 4 se aisló más de uno.

Curaron 13 procesos, falleciendo 8 pacientes, 3 de ellos en shock séptico. La mortalidad fué, por tanto, del 40%.

Al estado I, 3 estaban encuadrados en el IV. 6 pacientes presentaban sintomatología general (Tabla 52). El bajo número de pacientes impide el establecimiento de correlaciones estadísticas.

3 fueron varones y 2 hembras. La edad media fué de 39 años, oscilando entre 24 y 51 (Tabla 53).

Se realizó EEF en 6 casos, detectándose hipogammaglobulinemia en 1. Se realizó cuantificación de Ig en 2 casos, siendo normal en ambos (Tabla 53).

No se detectó neutropenia en ninguno de los 7 hemogramas practicados durante los episodios (Tabla 53).

Presentaron anergia cutánea valorada mediante los tests de Mantoux y/o DNCB 3 de los 4 pacientes estudiados. La estimulación con PHA se realizó en 1 caso, obteniéndose respuesta normal (Tabla 53).

4.2.3.4. Agentes especialmente caracterizados.-

4.2.3.4.1. S. pneumoniae.-

7 pacientes presentaron infecciones por *S. pneumoniae*, asociado en algunos casos a otras bacterias.

De la distribución por variedades, estadios y sintomatología, se observa que mientras que ninguno correspondía al estadio I, 5 estaban encuadrados en el IV; 6 pacientes presentaban sintomatología general (Tabla 52). El bajo número de pacientes impide el establecimiento de correlaciones estadísticas.

5 fueron varones y 2 hembras. La edad media fué de 39 años, oscilando entre 24 y 51 (Tabla 53).

Se realizó EEF en 6 casos, detectándose hipogammaglobulinemia en 1. Se realizó cuantificación de Ig en 2 casos, siendo normal en ambos (Tabla 53).

No se detectó neutropenia en ninguno de los 7 hemogramas practicados durante los episodios (Tabla 53).

Presentaron anergia cutánea valorada mediante los tests de Mantoux y/o DNCB 3 de los 4 pacientes estudiados. La estimulación con PHA se realizó en 1 caso, obteniéndose respuesta normal (Tabla 53).

3 pacientes estaban esplenectomizados, y con relación a este hecho presentaron la infección 1 caso en el postoperatorio inmediato; otro a los 3 meses, y el último a los 29 meses de la esplenectomía (Tabla 53).

2 pacientes habían recibido TCT más de 1 año antes de padecer esta infección. 6 pacientes habían recibido QT, apareciendo la infección durante su aplicación en 3 y antes de 6 meses en 2 (Tabla 53).

El tipo de proceso originado por *S. pneumoniae* (Tablas 53 y 54) se reparte entre 2 neumonías, 2 bronquitis agudas, 2 sepsis y 1 absceso pulmonar. En 4 de estos episodios se aislaron además otras bacterias.

3 de estos procesos fueron letales: neumonía, sepsis y absceso (Tabla 54). La mortalidad de las infecciones por *S. pneumoniae* es, pues, del 42'80%.

4.2.3.4.2. M. tuberculosis.

7 enfermos presentaron una tuberculosis en el curso de la enfermedad de Hodgkin, no existiendo en ellos una distribución preferente en cuanto a variedad anatomopatológica ni estadio clínico. 5 de los casos no presentaban sintomatología general (Tabla 55).

4 fueron varones y 3 hembras. La edad promedio de estos pacientes fué de 43.85 años, estando los límites entre 11 y 67 años (Tabla 56).

El EEF se realizó en 5 pacientes, siendo normal en todos ellos. La cuantificación de Ig se realizó en 2 casos, siendo asimismo normal en ambos.

La reactividad cutánea frente a las pruebas de Mantoux y/o DNCB se estudió en los 7 pacientes, mostrando anergia 3 de ellos.

Existían antecedentes de tuberculosis pulmonar en 3 casos. En un cuarto caso el diagnóstico de esta infección fué simultáneo con el de enfermedad de Hodgkin, en el curso de la laparotomía clasificadora.

En cuanto a la localización de la infección (Tabla 56) fué pulmonar en 5 casos, ganglionar en 1, y ganglionar y hepática en el último.

2 de los pacientes estaban esplenectomizados.

3 pacientes habían recibido TCT, 3, 7 y 9 meses antes de manifestarse la infección. 5 habían recibido QT, evidenciándose la infección en todos ellos antes de transcurridos 6 meses de la recepción de este tratamiento.

Se demostró bacteriológicamente el M. tuberculosis en 4 casos: 2 en los granulomas; 1 en esputo, y otro en ju-

go gástrico.

La evolución de estos pacientes fué hacia la curación en 5 casos. En los 2 restantes no se pudo completar el seguimiento.

4.2.3.4.3. HZV.-

4.2.3.4.3.1. Aspectos generales.-

En el curso de la enfermedad de Hodgkin 79 pacientes sufrieron 85 episodios infecciosos por HZV. Al realizar su distribución en valor absoluto y porcentual según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, se encontró una incidencia significativamente superior en el estadio III, en comparación con el total de infecciones (Tabla 57).

60 fueron varones y 19 hembras, lo que supone una relación V/H = 3'15/1, muy superior a la del total de infectados y a la de la serie general.

La edad media de estos pacientes fué de 30.64 años (Fig. 29), oscilando entre 4 y 64 años, similar tanto a la del total de pacientes infectados como a la de la serie considerada en su totalidad.

El seguimiento promedio de estos pacientes fué de 35.46 meses/paciente, con un total de 2.802 meses . paciente.

4.2.3.4.3.2. Determinaciones analíticas.-

El EEF se realizó en 49 pacientes, detectándose hipogammaglobulinemia en 3 - 6'12% -.

La prueba de Mantoux se realizó en 53 pacientes, siendo positiva en 8 y negativa en 45. El test de sensibilización con DNCB se realizó en 11, siendo positivo en 2 y negativo en 9. Del estudio de la anergia cutánea en estos pacientes (Tabla 58) al compararlo con la anergia en el total de enfermos infectados (Tabla 23 A) se observa que la mitad de los enfermos anérgicos infectados lo fueron por HZV, y que esta incidencia es significativamente superior para la variedad CM y para el estadio III.

La estimulación con PHA se realizó tan solo en 5 pacientes, obteniéndose una respuesta normal en todos ellos.

Durante el episodio infeccioso se detectó linfopenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$ en 21 casos, 14 de los cuáles tenían estudiada la reactividad cutánea, mostrando anergia 9 de ellos.

4.2.3.4.3.3. Análisis de la infección.-

46 episodios ocurrieron en pacientes esplenectomi-

zados, de los cuáles 30 - 65'2% - presentaron la infección en el primer año postesplenectomía (Fig. 30).

En 67 casos el episodio tuvo lugar a intervalos variables de tiempo después de la administración de TCT (Fig. 31), presentándolo 43 - 63'17% - en los 6 meses inmediatos.

En 57 casos tuvo lugar después de la QT (Fig. 32), ocurriendo en 46 casos -80'70%- en los 6 meses siguientes.

En 4 casos la aparición de la infección fué previa a la realización de la esplenectomía y a la aplicación de TCT y QT.

En cuanto a la extensión del HZV en cada episodio, fué segmentario en 76 - 89'42% -, siendo la localización torácica la preferente, teniendo lugar en 65 casos - 76'47% -. La forma generalizada ocurrió en 9 ocasiones: como varicela en 3, y como HZV diseminado en 6, acompañándose de afectación visceral en 2 de estos últimos (Tabla 59).

La recurrencia de la infección tuvo lugar en 6 casos - 7'05% -, de las cuáles en 2 el primer episodio fué una varicela. Todos los cuadros de recurrencia tuvieron lugar en pacientes con estadio clínico avanzado excepto en 1 caso, ocurriendo también en presencia de sintomatología general salvo en 1 paciente (Tabla 60).

4.2.3.4.3.4. Complicaciones.-

La generalización del HZV ocurrió en 6 casos - 7'05% -, todos ellos estadios III y IV y en presencia de sintomatología general salvo en 1 caso. En 4 enfermos la generalización fué cutánea exclusivamente. En 2 comprendió afectación cutánea y visceral, con meningoencefalitis en ambos, y enteritis necrotizante en 1 y neumonitis en el otro (Tabla 61). Todos estos casos fueron varones. 3 de los pacientes presentaban anergia cutánea. En 1 caso se detectó linfopenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$. 4 habían sido esplenectomizados con intervalos que oscilaron entre 2 y 21 meses. Todos habían recibido tratamiento con TCT, en un intervalo inferior a 6 meses en 4 de ellos. 5 habían recibido tratamiento con QT, 4 de ellos en un intervalo no superior a 1 mes. Los 2 pacientes que presentaron generalización cutánea y visceral fallecieron como consecuencia de este proceso.

Otra complicación fué la sobreinfección de las lesiones cutáneas, que se registró en 1 caso, el cuál presentó una piodermitis (Tabla 61).

En conjunto, la totalidad de los episodios de HZV evolucionaron hacia la curación, excepto en los 2 casos ya

descritos en que se produjo generalización con afectación visceral, en que ambos fallecieron. Es decir, la mortalidad debida a HZV fué del 2'53%.

4.2.3.4.3.5. Evolución de la enfermedad de Hodgkin con recepción de HZV.

46 episodios de HZV aparecieron con posterioridad a la esplenectomía, 30 de los cuáles lo hicieron en los 12 meses siguientes, y los 16 restantes después de transcurridos 12 meses de la esplenectomía. Comparando la evolución ulterior de la enfermedad de Hodgkin en estos dos subgrupos (Fig. 33), se encontró que en los que presentaron el episodio de HZV en los primeros 12 meses tras la esplenectomía, estaban en remisión el 70%, recidivaron el 10% y habían muerto el 26'6%. De los fallecidos, el 75% ocurrió antes de transcurridos 24 meses del HZV.

En los que el HZV ocurrió después de transcurridos 12 meses de la esplenectomía, la evolución de la enfermedad de Hodgkin fué la siguiente: estaban en remisión el 50%; recidivaron el 18'75%, y murieron el 50%. El 87'5% de las muertes ocurrió antes de transcurridos 24 meses del episodio de HZV.

Si bien existe diferencia entre los porcentajes respectivos de ambos grupos, no es estadísticamente significativa por el escaso número de observaciones.

67 episodios ocurrieron durante o después de la recepción de TCT, independientemente de que hubieran recibido o no QT. 43 de ellos lo hicieron en los 6 meses siguientes a este tratamiento, y los 24 restantes después de transcurridos 6 meses. Comparando la evolución de la enfermedad de Hodgkin en estos 2 subgrupos (Fig. 34), en el primero de ellos se encontró que estaban en remisión el 62'7%, había recidivado el 9'30% y murieron el 37'2%, ocurriendo el 75% de las muertes antes de transcurridos 24 meses del episodio de HZV.

En el grupo que presentó el HZV más de 6 meses después de la recepción de TCT, la evolución del linfoma fue la siguiente: el 58'3% estaba en remisión; el 20'83% había recidivado, y murieron el 37'5%. El 55'5% de las muertes ocurrieron antes de transcurridos 24 meses del episodio de HZV.

Las diferencias entre los porcentajes respectivos de ambos grupos carecen de significación estadística.

57 enfermos presentaron un episodio de HZV durante o

después de la recepción de QT, independientemente de que hubieran recibido o no TCT. 46 casos lo presentaron en los primeros 6 meses, y los 11 restantes después de transcurrido este intervalo desde la terapéutica citada. Considerando la evolución ulterior de la enfermedad de Hodgkin en estos 2 subgrupos (Fig. 35), se ha encontrado que los que presentaron la infección por HZV en los primeros 6 meses de la administración de la QT, estaban en remisión el 55'5%; habían recidivado el 6'66%, y habían muerto el 42'22%, ocurriendo el 73'68% de las muertes antes de transcurridos 24 meses del episodio de HZV.

En los que presentaron el episodio de HZV después de 6 meses de la aplicación de QT, la evolución de la enfermedad de Hodgkin fué la siguiente: estaban en remisión el 66'6%; habían recidivado el 8'33%, y fallecieron el 33'33%. El 75% de las muertes ocurrieron antes de transcurridos 24 meses desde la infección por HZV.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de ambos subgrupos.

Tomando arbitrariamente un intervalo de tiempo de 6 meses para valorar la posible influencia que una infección por HZV pudiera ejercer sobre la evolución de la enfermedad

de Hodgkin, hemos segregado un grupo de 22 pacientes. (Tabla 62). Estaban en estadios III y IV 21 enfermos; ninguno era PL, pero no existían diferencias significativas en la distribución por variedades anatomopatológicas; 19 casos presentaban sintomatología general.

En cuanto al sexo, 19 fueron varones y 3 hembras, con una relación de 6'3/1. La edad promedio fué de 34 años, estando los límites entre 9 y 53.

Se detectó 1 solo caso de hipogammaglobulinemia. Presentaron anergia cutánea frente a los tests de Mantoux y/o DNCB 11 de los 13 enfermos en los que se realizó este estudio. Linfopenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$ estaba presente en 6 de los 22 pacientes.

13 pacientes estaban esplenectomizados en intervalos variables, desde 2 a 27 meses. 18 habían recibido TCT y 16 QT.

En 17 casos el HZV fué segmentario, y en 5 generalizado; de estos últimos, 2 con afectación visceral.

En 2 casos, el HZV apareció con posterioridad a la recidiva; en 2, durante; en 5 antes de la misma; en 6 casos ocurrió estando la enfermedad no controlada; y en 7 precedió a la muerte en un intervalo inferior a 1 mes.

14 de estos pacientes murieron en un intervalo no

superior a 1 año desde la aparición del HZV, y 20 a los 2 años, lo cuál supone una supervivencia netamente inferior que la que les correspondería, calculada según el método actuarial.

En resumen, en el 25'88% de los HZV el episodio infeccioso se relacionó directamente con un empeoramiento de la enfermedad de Hodgkin.

20% de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin sufrieron infecciones por HZV; el 10% desarrolló infecciones respiratorias; y el 3% sepsis.

- del conjunto de los pacientes que sufrieron una infección, el 50% lo fue por HZV; el 25% presentó una infección respiratoria; y el 12% una sepsis.

- del total de episodios infecciosos, el HZV representó la tercera parte; la infección respiratoria algo más del 20%; y a la sepsis correspondió casi el 10%.

En la Tabla 63 se recogen las infecciones por HZV, respiratorias y sepsis, como más significativas en los pacientes de esta serie, y se establece una comparación con el número total de pacientes, número total de pacientes infectados, y número total de episodios infecciosos.

Los porcentajes obtenidos demuestran que:

- aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin sufrieron infecciones por HZV; el 10% desarrolló infecciones respiratorias; y el 5% sepsis.

- del conjunto de los pacientes que sufrieron una infección, el 50% lo fué por HZV; el 25% presentó una infección respiratoria; y el 12% una sepsis.

- del total de episodios infecciosos, el HZV representó la tercera parte; la infección respiratoria algo más del 20%; y a la sepsis correspondió casi el 8%.

B \ A	A					
	I	II	III	IV	Σ	%
PL	6	2	6	0	14	4,25
	0	1	1	1	3	
EN	8	33	4	1	46	12,75
	1	6	13	5	25	
CM	15	15	31	1	62	15,00
	2	7	30	11	50	
DL	3	8	5	1	17	4,25
	0	7	15	10	40	
C	1	1	2	1	5	1,25
	0	0	5	1	6	
HOK	9	12	12	0	33	8,25
	6	18	40	35	99	
Σ	42	71	60	4	177	44,25
	9	39	104	71	223	
%	51	110	164	75	400	100,00
	12,75	27,50	41,00	15,75	55,75	

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1— Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatómopatológica, estado clínico, y sintomatología, de 400 pacientes afectos de Enfermedad de Hodgkin.

B \ A	A					
	I	II	III	IV	Σ	%
PL	6 0	2 1	6 1	0 1	14 3	17 4,25
EN	8 1	33 6	4 13	1 5	46 25	71 17,75
CM	15 2	15 7	31 30	1 11	62 50	112 28,00
DL	3 0	8 7	5 15	1 18	17 40	57 14,25
C	1 0	1 0	2 5	1 1	5 6	11 2,75
HDK	9 6	12 18	12 40	0 35	33 99	1,32 33,00
	42 9	71 39	60 104	4 71	177 223	44,25
Σ	51	110	164	75	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">400</div>	
%	12,75	27,50	41,00	18,75		55,75

Tabla 1 — Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico, y sintomatología, de 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

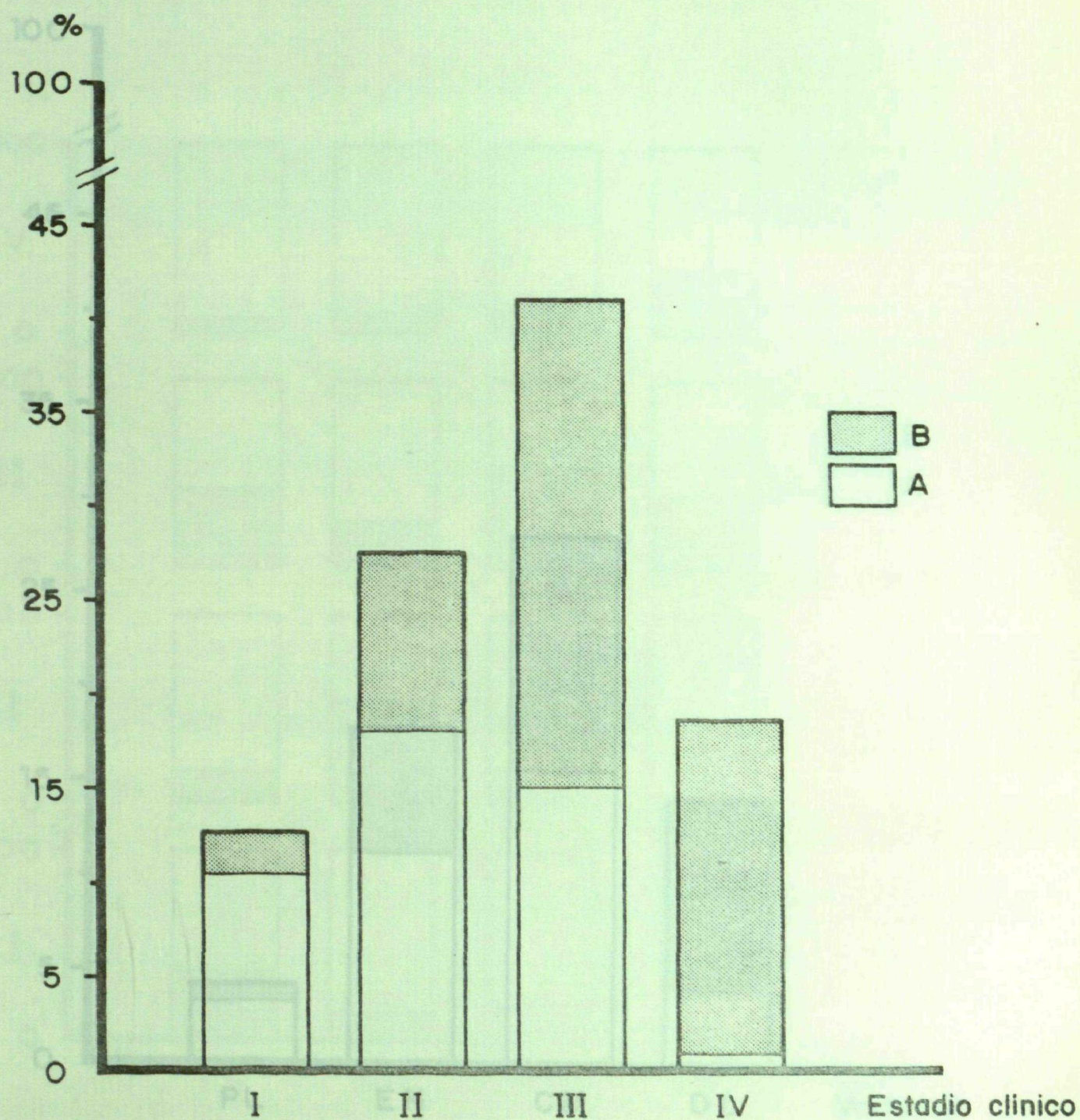


Fig. 1 - Distribución porcentual, según estadio clínico y sintomatología de los 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

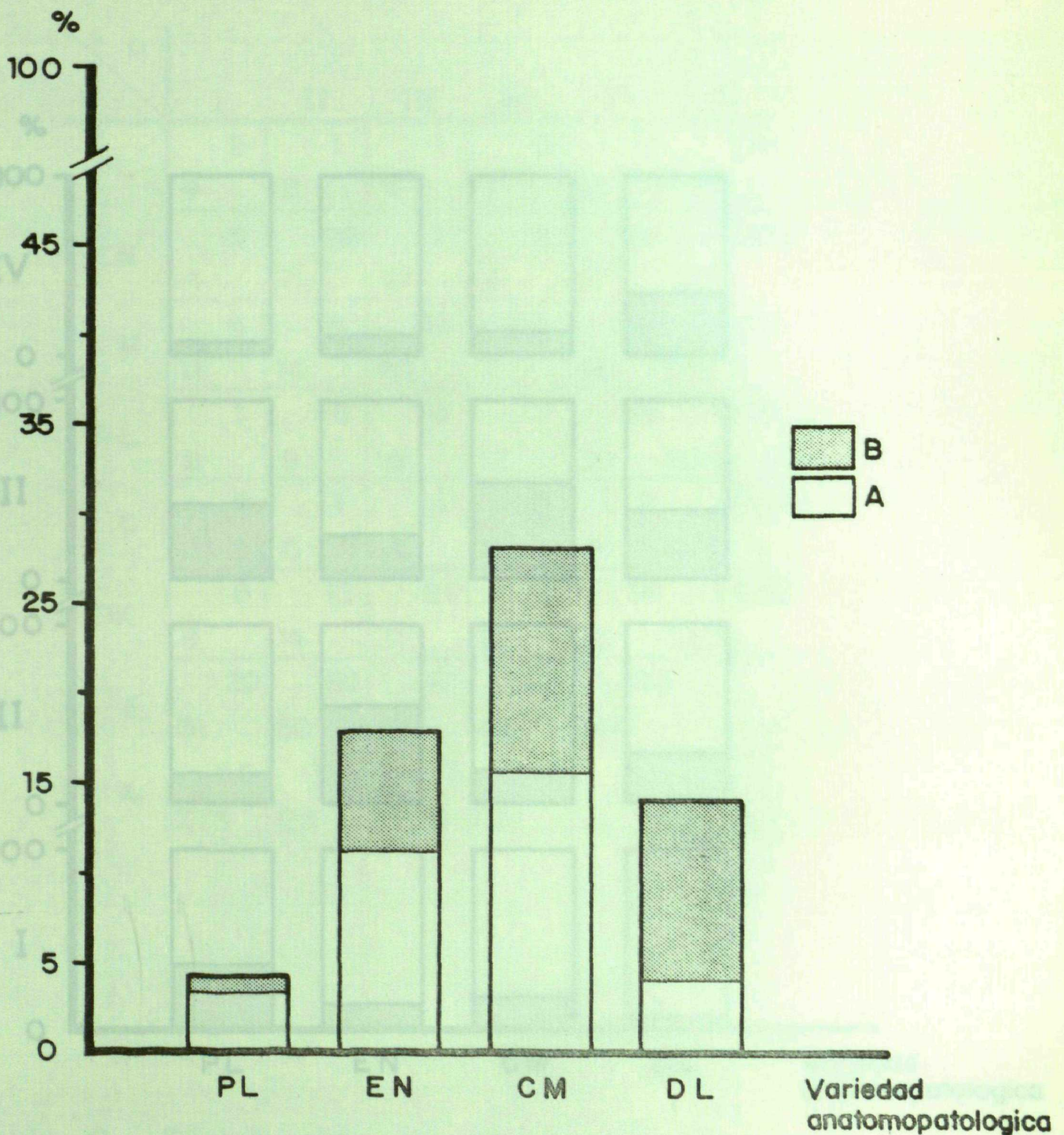


Fig. 2 - Distribución porcentual, según variedad anatomopatológica y sintomatología, de los pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin. (Excluidos los clasificados como HDK y C)

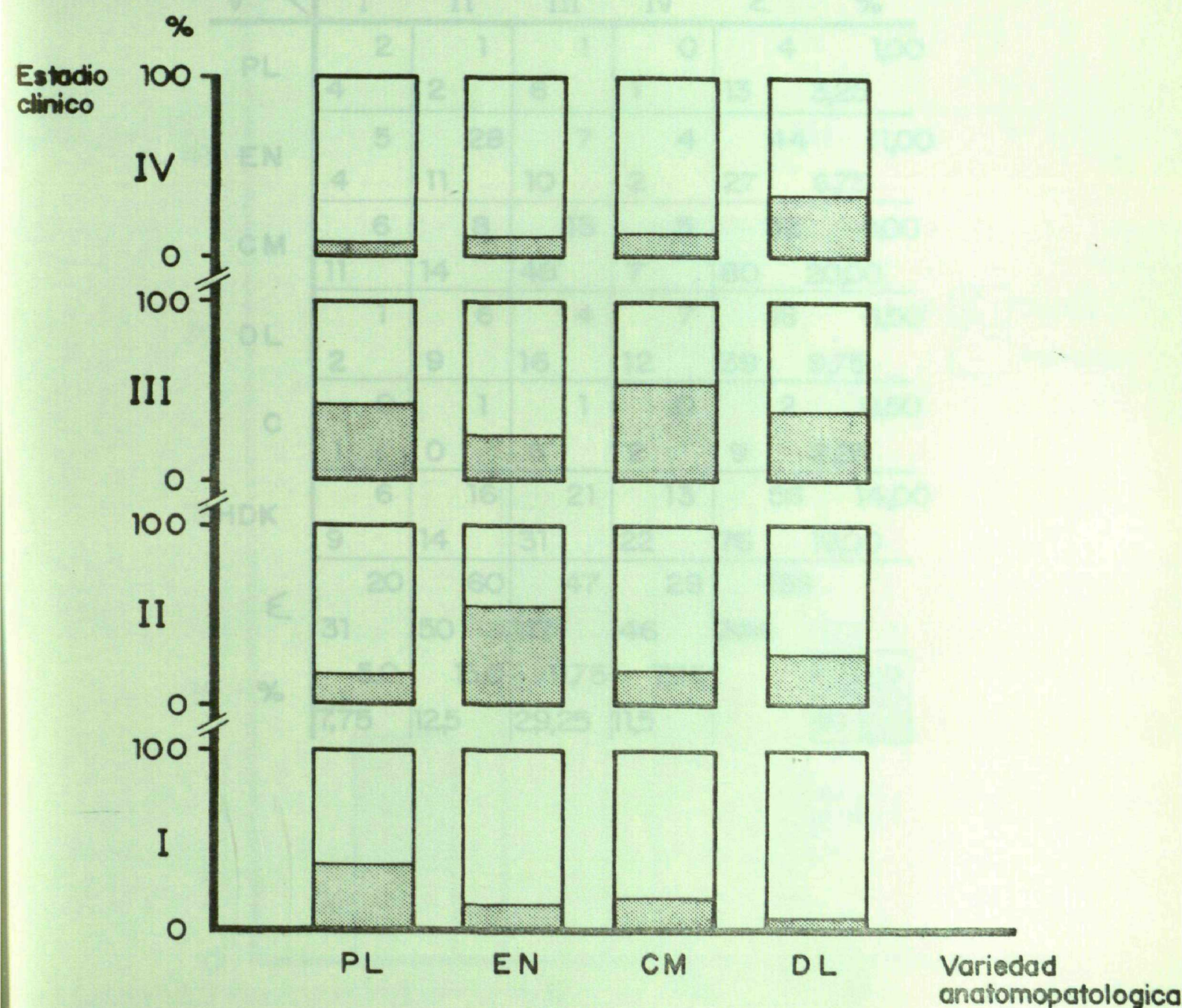


Tabla 2 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según

Fig. 3 - Distribución porcentual según estadio clínico, y variedad anatomopatológica de los pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin. (Excluidos los clasificados como HDK y C)

V \ H	H				Σ	%
	I	II	III	IV		
PL	2 4	1 2	1 6	0 1	4 13	1,00 3,25
EN	5 4	28 11	7 10	4 2	44 27	11,00 6,75
CM	6 11	8 14	13 48	5 7	32 80	8,00 20,00
DL	1 2	6 9	4 16	7 12	18 39	4,50 9,75
C	0 1	1 0	1 6	0 2	2 9	0,50 2,25
HDK	6 9	16 14	21 31	13 22	56 76	14,00 19,00
Σ	20 31	60 50	47 117	29 46	156 244	
%	5,0 7,75	15,0 12,5	11,75 29,25	7,25 11,5		

	39
61	

Tabla 2 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sexo, de los 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

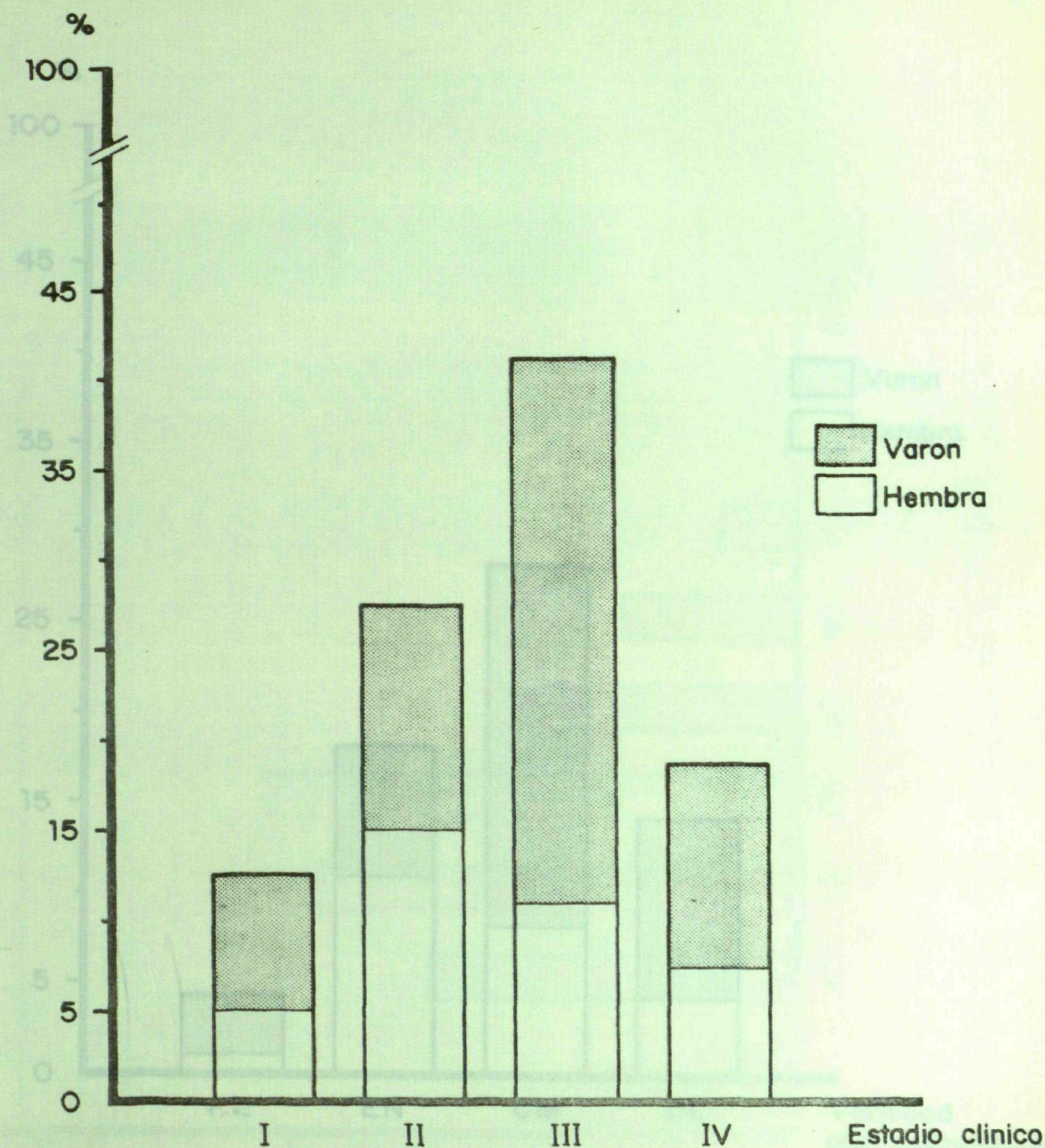


Fig. 4 - Distribución porcentual según estadio clínico y sexo de los 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

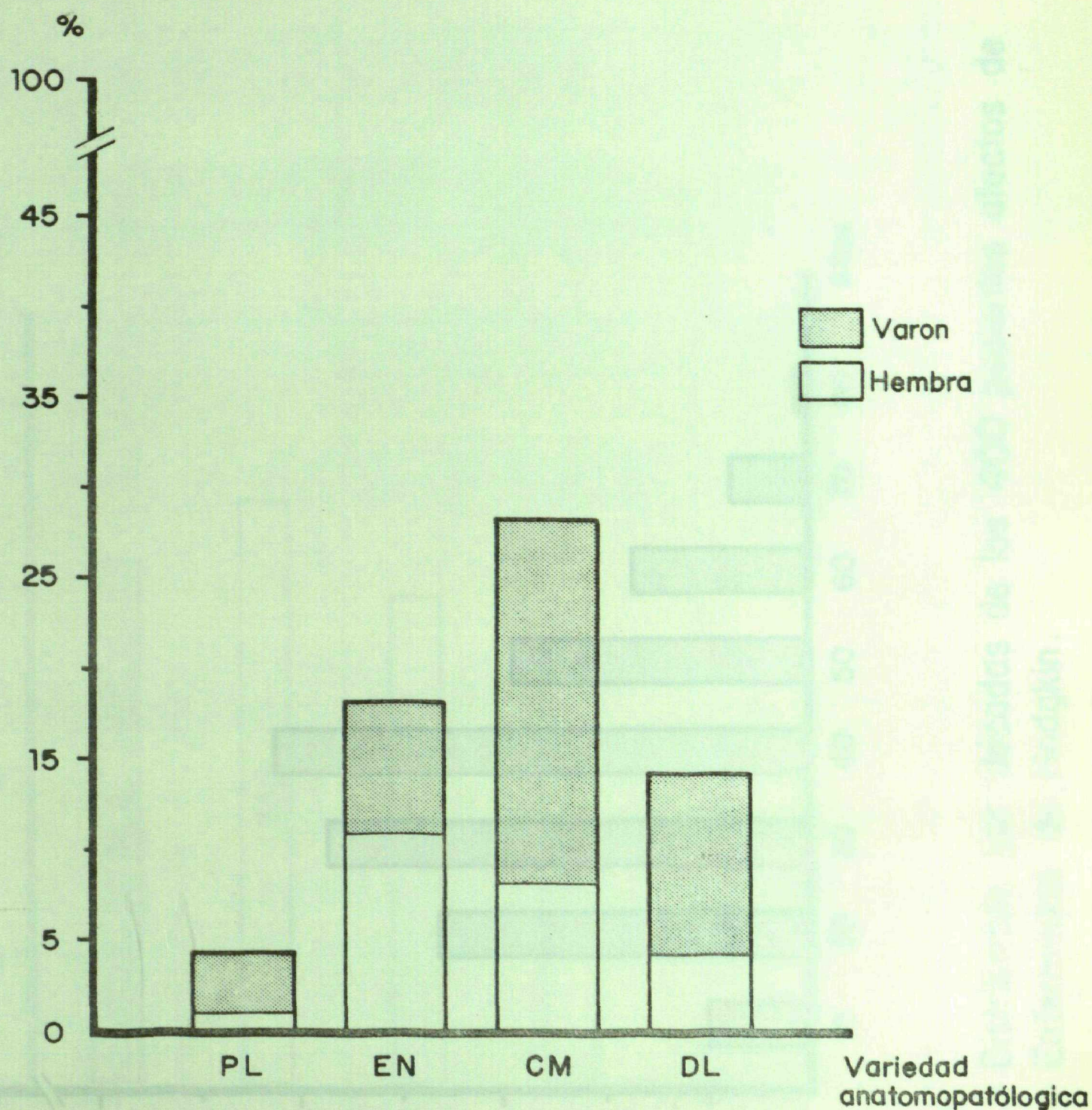


Fig. 5 - Distribución porcentual, según variedad anatomopatológica y sexo, de los enfermos afectados de Enfermedad de Hodgkin. (Se han excluido los clasificados como HDK y C)

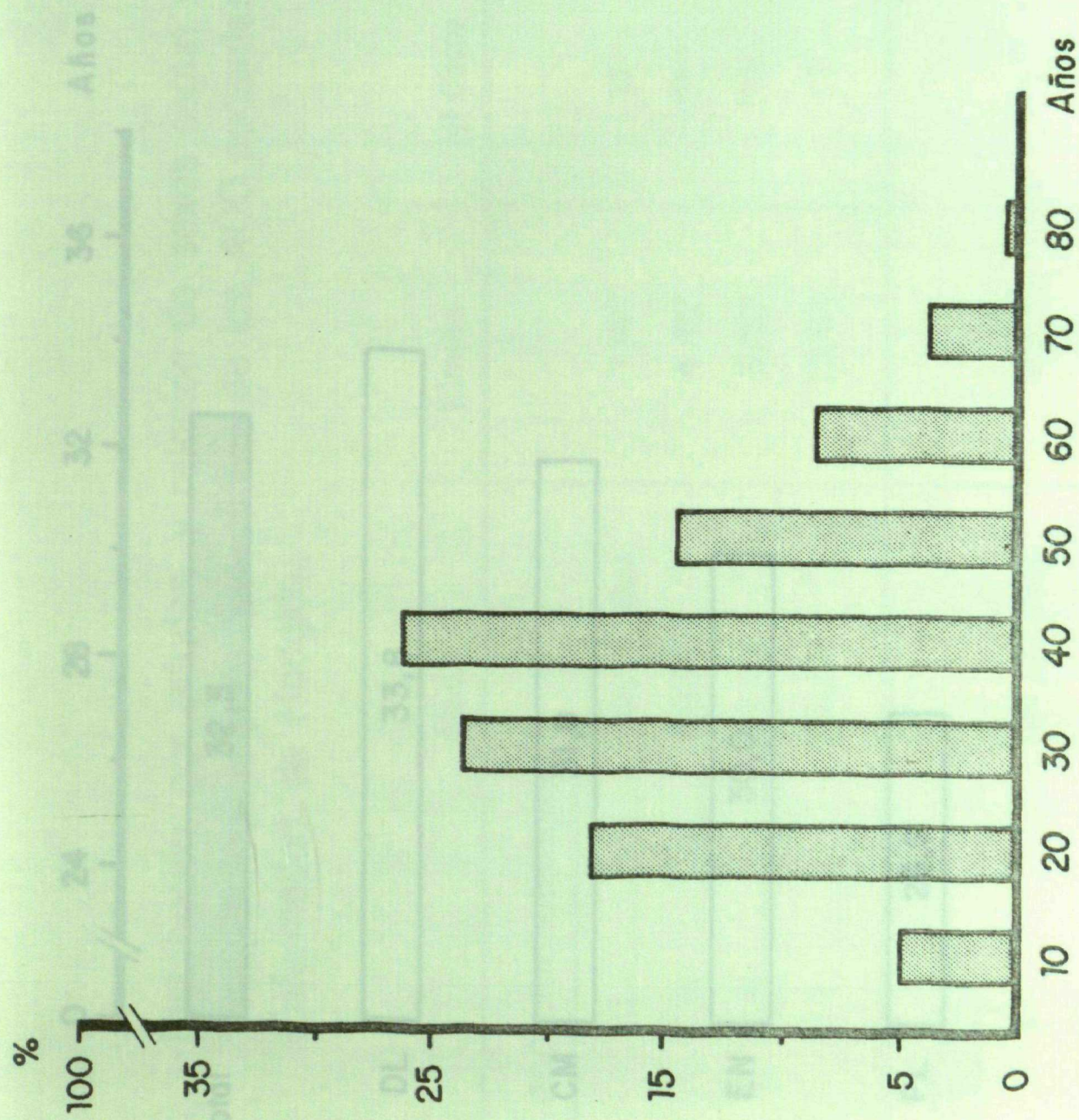


Fig. 6_A - Distribución por décadas de los 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

Años



Total

DL

CM

EN

PL

Fig. 6B - Edad media desglosada por variedades anatomopatológicas
(excluidas las clasificadas como HDK y C)

Fig. 6c - Distribución por edades y relación de sexos según variedad anatomopatológica y estadio clínico de los 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

	Media	Límites	Nº Casos	V/H
<u>Variedad anatomopatológica</u>				
P.L.	26,94 años	7/47	17	3,5/1
E.N.	30,01 "	4/67	71	1/1,6
C.M.	31,80 "	3/67	112	2,5/1
D.L.	33,89 "	10/64	57	2,1/1
<u>Estadio clínico</u>				
I	31,20 años	4/70	51	1,5/1
II	33,00 "	4/67	110	1/1,2
III	30,27 "	3/71	164	2,4/1
IV	36,41 "	7/64	75	1,5/1

Tabla 3 - Afectación extraganglionar inicial presentada por orden de frecuencia, en 111 pacientes de los 400 diagnosticados de Enfermedad de Hodgkin.

AFECTION EXTRAGANGLIONAR INICIAL — 111 patient.

1-	Hepática	38 casos	
2-	Pulmonar	29	"
3-	Osea	26	"
4-	S. N.C.	5	"
5-	Renal	2	"
6-	Cutánea	2	"
7-	Pericárdica	2	"
8-	Peritoneal	2	"
9-	Pleural	2	"
10-	Intestinal	2	"
11-	Cardiaca	1	"
12-	Gástrica	1	"
13-	Vesícula biliar	1	"

Con afectación de más de 1 órgano — 22 pacientes

Tabla 4A - Patología neoplasica asociada a la Enfermedad de Hodgkin.

I - Benigna previa al diagnostico de Enfermedad de Hodgkin.

1 - Hemangioma vertebral	1 caso	—
2 - Osteoclastoma	1	" —
3 - Granuloma eosinófilo	1	" —

II - Maligna.

A) PREVIA AL DIAGNOSTICO :

- De estirpe linforreticular :

1 - Reticulosarcoma	1 caso	—
2 - Sarcoma de Kaposi	1	" —

- De estirpe epitelial :

1 - Epitelioma espinocelular	1 caso	—
2 - Epitelioma basocelular	1	" —

B) POSTERIOR AL DIAGNOSTICO :

- De estirpe mieloproliferativa :

1 - Leucemia mieloblástica	2 casos	—
----------------------------	---------	---

- De estirpe epitelial:

1 - Carcinoma de laringe	2 casos	—
--------------------------	---------	---

Tabla 4B - Patología asociada no neoplásica previa al diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin.

A- Infecciosa :	1- Tuberculosis	9	casos	
	2- Quiste hidatídico	2	"	
	3- Mononucleosis infecciosa	1	"	
	4- Condilomas acuminados	1	"	
B- Digestiva :	1- Colelitiasis	7	"	
	2- Úlcus gastroduodenal	5	"	
	3- Hernia hiatal	3	"	
	4- Hernia inguinal	1	"	
	5- Divertículo esofágico	1	"	
	6- Esteatosis hepática	1	"	
	7- Pancreatitis crónica	1	"	
C-Cardiovascular :	1- Valvulopatía mitral	3	"	
	2- Arritmias	2	"	
	3- Cardiopatía isquémica	2	"	
	4- Hipertensión arterial	2	"	
	5- Cayado aórtico derecho	1	"	
	6- Síndrome del escaleno	1	"	
D-Renal :	1- Nefrolitiasis	7	"	(xx)
	2- Riñón hipogenético	1	"	(x)
	3- Riñón en esponja	1	"	(x)
	4- Insuficiencia renal crónica	1	"	
E-Endocrina :	1- Diabetes mellitus	6	"	
	2- Hipotiroidismo postquirúrgico	1	"	
	3- Síndrome de Morris	1	"	
	4- Cistadenoma de ovario	1	"	
F- Neurológica :	1- Pseudotumor cerebral	1	"	
	2- Cerebelitis por insecticidas	1	"	
	3- Epilepsia y oligofrenia	1	"	
	4- Jaqueca	1	"	
	5- Hernia discal	1	"	
	6- Síndrome de Brown-Séquard	1	"	
	7- Paraparesia espástica	1	"	(x)
	8- Parálisis del ciático popliteo externo	1	"	
G-Respiratoria :	1- Bronconeumopatía crónica	2	"	(x)
	2- Asma bronquial	2	"	
	3- Enfisema bulloso	1	"	
	4- Atelectasia lobar	1	"	
H-Varios :	1- Artrosis	2	"	
	2- Gota	1	"	
	3- Melanosis bulbi	1	"	
	4- Desprendimiento de retina	1	"	
	5- Esclerosis tuberosa	1	"	
	6- Alergia al iodo	1	"	
	7- Alergia a Penicilinas	1	"	
	8- Urticaria medicamentosa	1	"	

(x) padecieron infecciones relacionadas con la patología descrita.

Tabla 4 c - Patología asociada no neoplasica ni infecciosa desarrollada con posterioridad al diagnostico de Enfermedad de Hodgkin.

	<u>CASOS</u>
<u>A) Digestiva :</u>	
1- Enteritis post TCT _____	1 _____
<u>B) Cardiovascular :</u>	
1- Pericarditis post TCT _____	4 _____
<u>C) Renal :</u>	
1- Síndrome nefrótico _____	1 _____
2- FRA por Gentamicina _____	1 _____
<u>D) Endocrina :</u>	
1- Hipotiroidismo post TCT _____	1 _____
<u>E) Neurológica :</u>	
1- Miелitis transversa post TCT _____	1 _____
<u>F) Respiratoria :</u>	
1- Neumonitis post TCT _____	1 _____
<u>G) Hematológica :</u>	
1- Anemia hemolítica autoinmune _____	1 _____

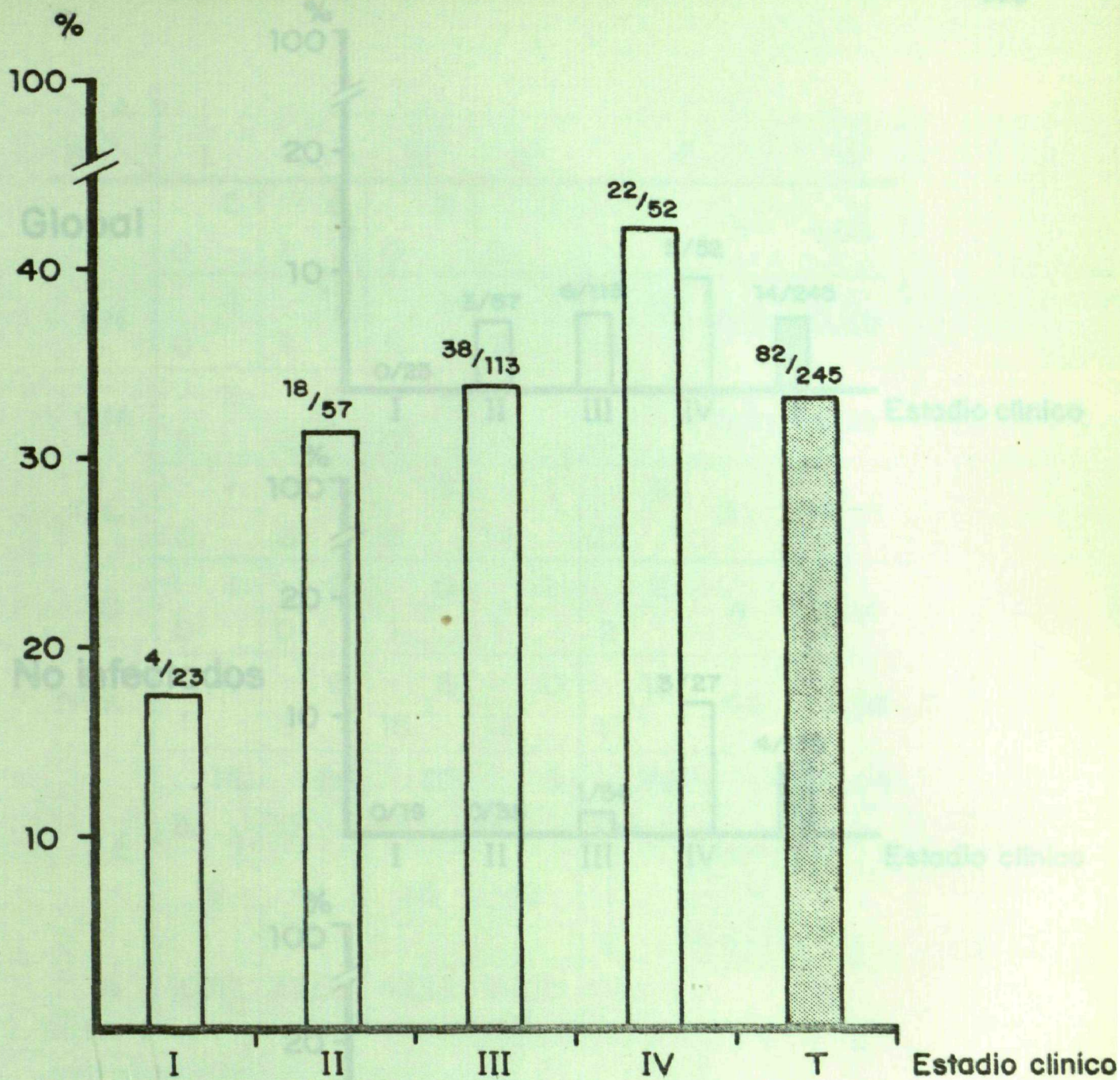
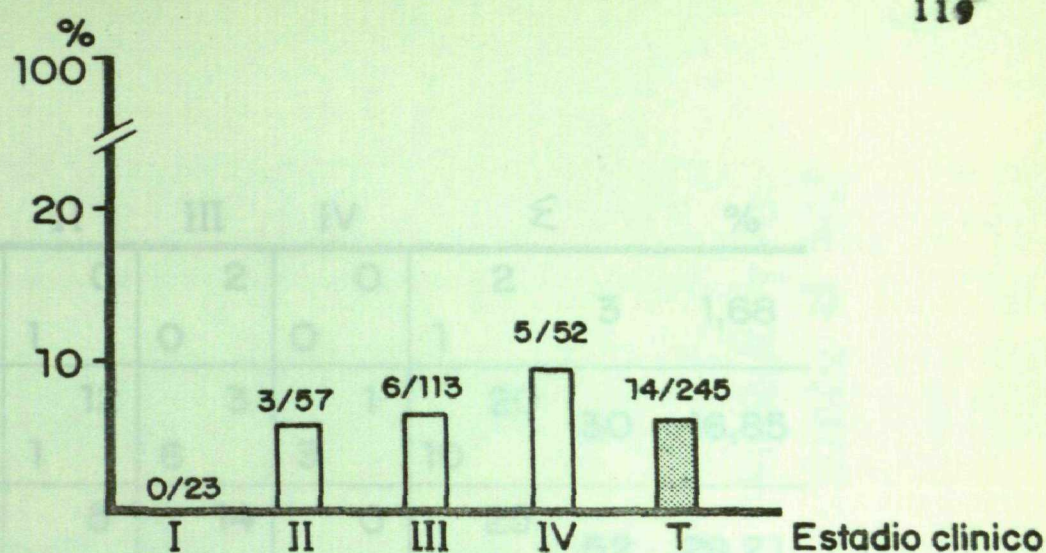


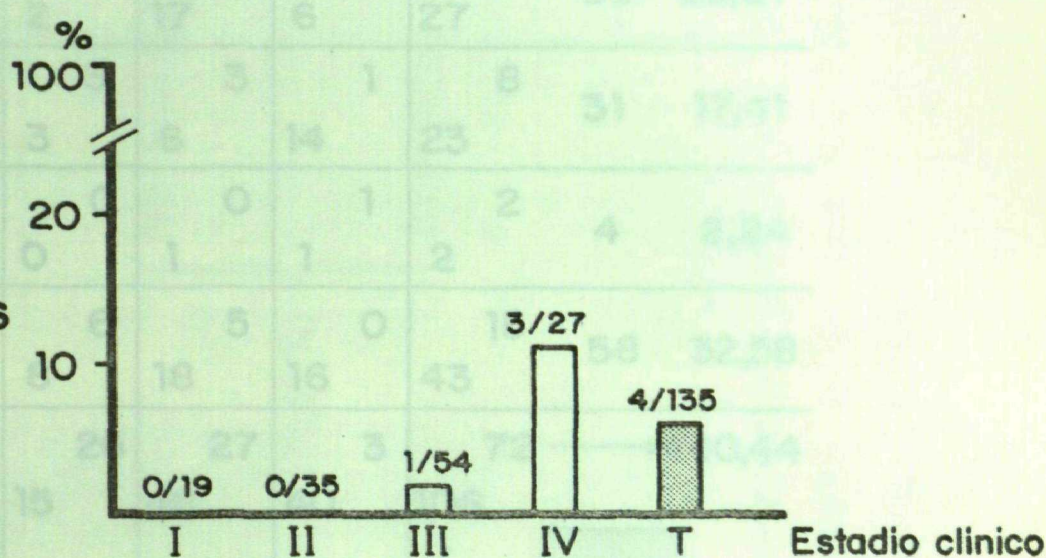
Fig. 7 - Distribución por estadios de la elevación de la α_2 -globulina detectada en 82 de 245 EEF realizados.

Fig. 8 - Distribución por estadios de los porcentajes de hipogammaglobulinemia detectados en 14 de los 245 EEF realizados.

A) Global



B) No infectados



C) Infectados

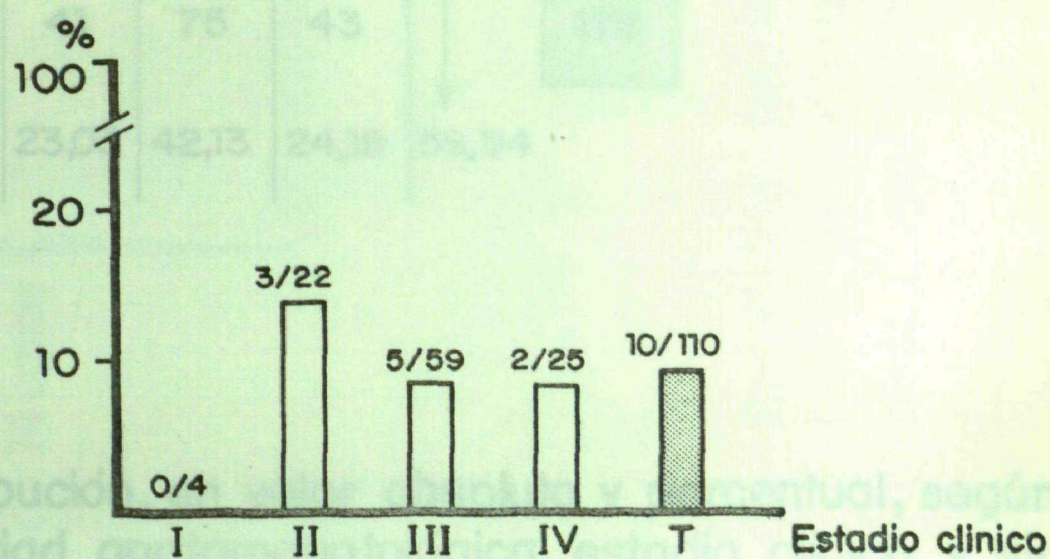


Fig. 8 - Distribución por estadios de los porcentajes de hipogammaglobulinemia detectados en 14 de los 245 EEF realizados.

B \ A	A					
	I	II	III	IV	Σ	%
PL	0	0	2	0	2	1,68
EN	4	12	3	1	20	16,85
CM	6	5	14	0	25	29,21
DL	1	3	3	1	8	17,41
C	1	0	0	1	2	2,24
HDK	4	6	5	0	15	32,58
Σ	16	26	27	3	72	40,44
	3	15	48	40	106	
	19	41	75	43		
%	10,67	23,03	42,13	24,15	59,54	

Tabla 5 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de los pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin que presentaron anergia cutánea frente a los tests de Mantoux y/o DNCB.

PHA. 14 casos

		Normal : 11 (78,57%)		Anérgicos : 6		Disminuida : 3 (21,42%)		Anérgicos : 1	
		No anérgicos : 5		No anérgicos : 2					
B \ A		I	II	III	IV	V	%		
PL		5	1	6	0	12	33,33		
EN		5	27	4	1	37	25,00		
CM		11	12	30	1	54	93,33		
DL		3	7	4	1	15	42,86		
		0	6	9	1	16	50,00		
		0	1	1	1	3	9,38		
		0	0	0	0	0	0,00		
		4	6	3	0	13	40,63		
		2	7	10	27	46	75,00		
		28	54	49	4	134	53,85		
		2	24	64	118	208	83,33		
		30	78	112	22	242	95,24		
		11,90	30,95	44,44	5,71	93,33			

Tabla 6 - Reactividad cutánea medida por el test de Mantoux y/o DNCB en los pacientes a los que les fué realizado el test de la Fitohemaglutinina (PHA).

B \ A						
	I	II	III	IV	Σ	%
PL	5 0	1 0	6 0	0 1	12 1	13 5,15
EN	5 0	27 5	4 12	1 1	37 18	55 21,82
CM	11 0	12 6	30 25	1 8	54 39	93 36,97
DL	3 0	7 6	4 12	1 9	15 27	42 16,66
DL C	0 0	1 0	1 5	1 1	3 6	9 3,57
HDK	4 2	6 7	3 10	0 8	13 27	40 15,87
Σ	28 2	54 24	48 64	4 28	134 118	53,17
%	30 11,90	78 30,95	112 44,44	32 12,69	252 46,82	

Tabla 7- Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de los 252 pacientes sometidos a laparotomía clasificadora, después de realizada esta .

B \ A	I II III IV				TOTAL	LAPAROTOMIA	%
	I	II	III	IV			
PL	0	0	0	0	17	13	76,47
EN	0	1	3	0	71	55	77,46
CM	0	2	0	0	112	93	83,03
DL	0	0	0	0	57	42	73,68
TOTAL	51	110	164	75			
LAPAROTOMIA	30	78	112	32			
%	58,82	70,90	68,29	42,66			

Tabla 8 - Porcentaje de enfermos laparotomizados de las distintas variedades anatomopatológicas y estadios. (Excluidos los clasificados como HDK y C).

A \ B						Σ	%
	I	II	III	IV			
PL	1 0	0 0	0 0	0 1	1 1	2	6,66
EN	0 0	4 0	0 3	0 1	4 4	8	26,66
CM	0 0	1 1	3 0	0 0	4 1	5	16,66
DL	0 0	2 1	0 3	0 1	2 5	7	23,33
C	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1	1	3,33
HDK	1 0	0 1	0 3	0 2	1 6	7	23,33
Σ	2 0 2	7 3 10	3 9 12	0 6 6	12 18 6	12 →	40,00
%	6,66	33,33	40,00	20,00	60,00	↓	

30

Tabla 9 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de los enfermos que presentaron complicaciones postlaparotomía clasificadora.

(Excluidos los clasificados como HDK y C).

	I	II	III	IV	LAPAROTOMIA	COMPLICACIONES	%
PL					13	2	15,38
EN					55	8	14,54
CM					93	5	5,37
DL					42	7	16,66
LAPAROTOMIA	30	78	112	32			
COMPLICACIONES	2	10	12	6			
%	6,66	12,82	10,71	18,75			

Tabla 10 - Porcentajes de pacientes que sufrieron complicaciones postlaparotomía referidos al total de casos sometidos a esta exploración en cada variedad anatomopatológica y estadio clínico. (Excluidos los clasificados como HDK y C).

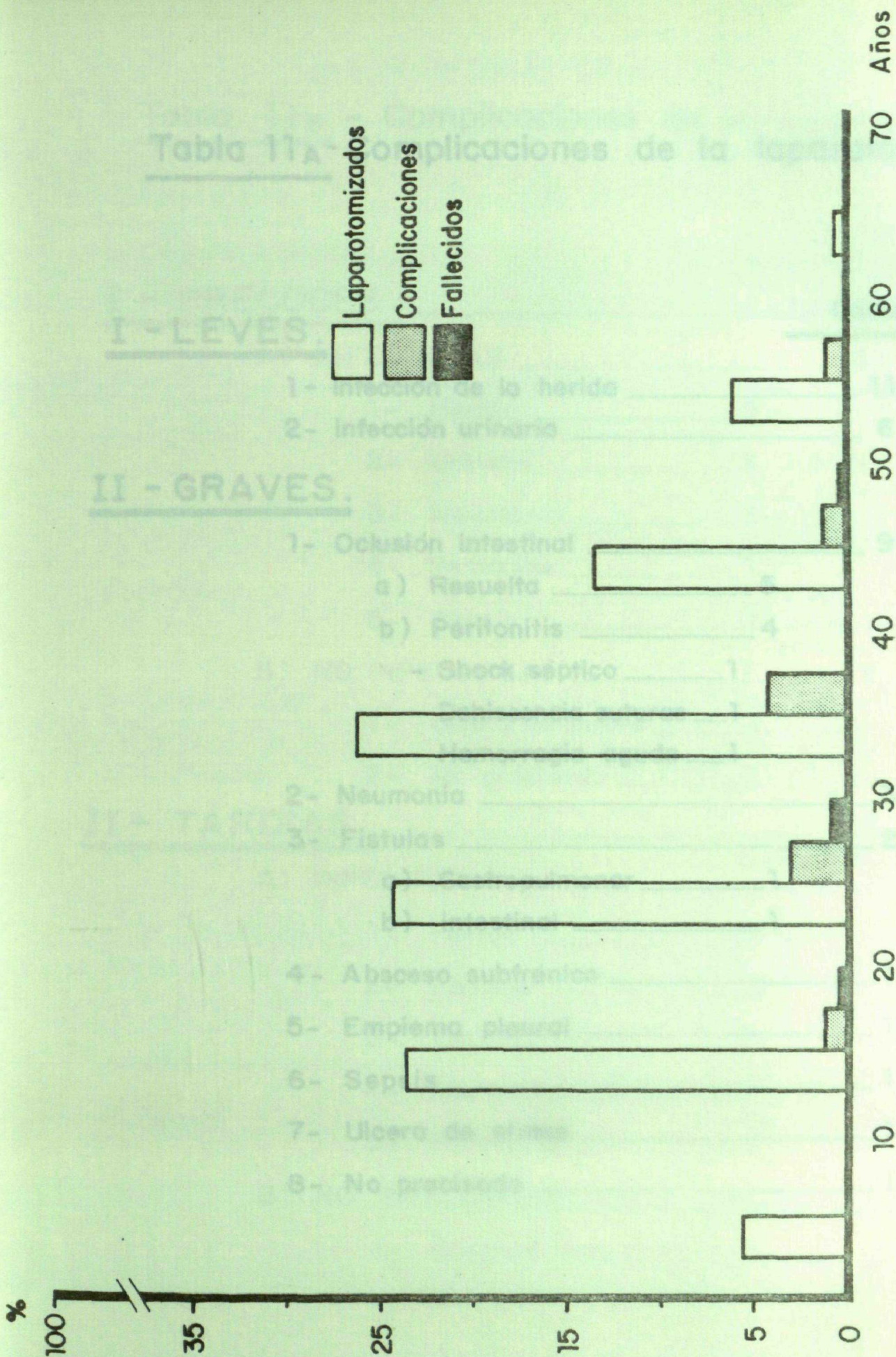


Fig. 9 - Porcentajes de enfermos laparotomizados, complicaciones y muertes debidas a esta exploración, referidos a la edad en que ocurrieron.

Tabla 11A - Complicaciones de la laparotomía

I - LEVES.

	Casos	%
1 - Infección de la herida	11	30,55
2 - Infección urinaria	6	16,66

II - GRAVES.

1 - Oclusión intestinal	9	25,00
a) Resuelta	5	
b) Peritonitis	4	
- Shock séptico	1	
- Dehiscencia suturas	1	
- Hemorragia aguda	1	
2 - Neumonía	3	8,33
3 - Fístulas	2	5,55
a) Gastropulmonar	1	
b) Intestinal	1	
4 - Absceso subfrénico	1	2,77
5 - Empiema pleural	1	2,77
6 - Sepsis	1	2,77
7 - Úlcera de stress	1	2,77
8 - No precisado	1	2,77

Tabla 11B - Complicaciones de la laparotomía.

I- No infecciosas: 7 19,44

	Episodios	%
<u>I - PRECOCES :</u>	22	61,11

A) INFECCIOSAS	20	90,90
----------------	----	-------

1- Herida	9
-----------	---

2- Urinaria	6
-------------	---

3- Neumonía	3
-------------	---

4- Peritonitis	1
----------------	---

5- Sepsis	1
-----------	---

B) NO INFECCIOSAS	2	9,09
-------------------	---	------

1- Ulcera de stress	1
---------------------	---

2- No precisado	1
-----------------	---

<u>II - TARDIAS :</u>	14	38,88
-----------------------	----	-------

A) INFECCIOSAS	7	50,00
----------------	---	-------

1- Herida	2
-----------	---

2- Fistulas	2
-------------	---

3- Empiema pleural	1
--------------------	---

4- Absceso subfrénico	1
-----------------------	---

5- Peritonitis	1
----------------	---

B) NO INFECCIOSAS	7	50,00
-------------------	---	-------

1- Oclusión intestinal	7
------------------------	---

Tabla 11c - Complicaciones de la laparotomía

		<u>%</u>	
<u>I- No infecciosas :</u>	<u>7</u>	<u>19,44</u>	
1- Oclusión intestinal	5		
2- Úlcera de stress	1		
3- No precisada	1		
<u>II- Infecciosas :</u>	<u>29</u>	<u>80,55</u>	<u>Agentes causales</u>
1- Herida	11	30,55	S. aureus 7
			S. epidermidis 2
			P. aeruginosa 2
			E. coli 1
			Proteus sp. 1
2- Urinaria	6	16,66	E. coli 4
			Klebsiella sp. 2
			S. faecalis 1
3- Respiratorias	4	11,11	S. aureus 1
			S. pneumoniae 1
4- Peritonitis	4	11,11	C. perfringens 1
			S. faecalis 1
			E. coli 1
			Klebsiella sp. 1
			Enterobacter sp. 1
5- Fistulas entéricas	2	5,55	Proteus sp. 3
			S. faecalis 1
			E. coli 1
			Klebsiella sp. 1
6- Absceso subfrénico	1	2,77	S. aureus 1
7- Sepsis	1	2,77	Desconocido 1
<hr/>			
Total <u>36</u> episodios			

Tabla 12 - Bacterias responsables de infecciones postlaparotomía

Nº de bacterias aisladas : _____

33

A) GRAM + : _____

15

45,45

- 1- *S. aureus* _____ 8
- 2- *S. faecalis* _____ 3
- 3- *S. epidermidis* _____ 2
- 4- *S. pneumoniae* _____ 1
- 5- *C. perfringens* _____ 1

B) GRAM - : _____

18

54,54

- 1- *E. coli* _____ 7
- 2- *Klebsilla sp.* _____ 4
- 3- *Proteus sp.* _____ 4
- 4- *P. aeruginosa* _____ 2
- 5- *Enterobacter sp.* _____ 1

Nº caso	E.	V	EN.	Est	Laparotomía	20 días	Peritonitis	Tipo de complicación	Germen (es)	Tratamiento	Evolución
289	23	V	EN.	III B		20 días	Peritonitis		<i>C. perfringens</i> <i>Klebsilla sp.</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>S. faecalis</i>	Médico y quirúrgico.	Shock séptico y muerte.
176	41	V									
253	27	V	CM	III A						Quirúrgico.	Muerte.
284	26	V	C						<i>Proteus sp.</i> <i>P. aeruginosa</i>	"	Muerte.
166	43	H	NOX	II D					No se id	Médico.	Muerte.
68	11	V	NOX	IV B					<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	Médico y quirúrgico. Quirúrgico. Médico y quirúrgico.	Shock séptico y muerte. Shock hipovolémico y muerte.

Tabla 13 - Complicaciones letales de la laparotomía .

Nº caso	E	S	A. P.	Est.	Tiempo post laparotomía	Tipo de complicación	Germen (es)	Tratamiento	Evolución
289	23	V	E.N.	III.B	20 días	Peritonitis.	C. perfringens. Klebsiella sp. Enterobacter sp. S. faecalis.	Médico y quirúrgico.	Shock séptico y muerte.
176	41	V	C.M.	II.B	4 días	Perforación gástrica	_____	Quirúrgico.	Muerte.
253	27	V	C.M.	III.A	58 meses 4 " 6 " 5 días	Oclusión intestinal " " " " Infección de herida y dehiscencia de suturas	_____ _____ _____ Proteus sp. P. aeruginosa.	Quirúrgico. " " " "	Muerte.
284	26	V	C.	IV.B	6 días	Shock séptico	No se aisló.	Medico.	Muerte.
166	46	H	HDK	II.B	7 meses	Oclusión intestinal y peritonitis	E. coli.	Médico y quirúrgico.	Shock séptico y muerte.
66	11	V	HDK	IV.B	23 meses 6 días	Oclusión intestinal Infección de herida, dehiscencia de suturas y hemorragia aguda	_____ E. coli. P. aeruginosa.	Quirúrgico. Medico y quirúrgico.	Shock hipovolémico y muerte.

A \ B								% / T
	I	II	III	IV	Σ		%	
PL	6 0	2 1	5 0	0 0	13 1	14	3,94	82,35
EN	8 1	33 6	4 12	1 4	46 23	69	19,43	97,18
CM	15 2	15 7	31 29	1 4	62 42	104	29,29	92,85
DL	3 0	8 7	5 14	0 7	16 28	44	12,39	77,19
C	1 0	1 0	2 5	1 1	5 6	11	3,09	100,00
HDK	9 6	11 16	12 34	0 25	32 81	113	31,83	85,60
Σ	42 9	70 37	59 94	3 41	174 181	→ 49,01		98,30
	51	107	153	44	↓			
%	14,36	30,14	43,09	12,39	50,98			

355

% / T	100	97,27	93,29	58,66	81,16
-------	-----	-------	-------	-------	-------

Tabla 14 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de los 355 pacientes que recibieron TCT, y su relación con el total de 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

A \ B								% T
		I	II	III	IV	Σ	%	
PL	1	0	0	2	0	3	6	2,14
	0	1	1	1	3			
EN	1		13	4	1	19	41	14,64
	0	6	12	4	22			
CM	7		5	23	1	36	79	28,21
	0	5	28	10	43			
DL	2		6	4	1	13	50	17,85
	0	7	15	15	37			
C	0		1	2	1	4	10	3,57
	0	0	5	1	6			
HDK	1		7	5	0	13	94	33,57
	3	16	31	31	81			
Σ	12	32	40	4	88	→	31,42	49,71
	3	35	92	62	192			
	15	67	132	66				
%								

Tabla 15 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica estadio clínico y sintomatología de los 280 pacientes que recibieron QT, y su relación con el total de 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

A \ B									% \ T
		I	II	III	IV	Σ			T
PL		1	0	2	0	3	4	1,65	23,52
		0	1	0	0	1			
EN		1	13	4	1	19	40	16,59	56,33
		0	6	12	3	21			
CM		7	5	23	1	36	71	29,46	63,39
		0	5	26	4	35			
DL		2	6	4	0	12	39	16,18	68,42
		0	7	14	6	27			
C		0	1	2	1	4	10	4,14	90,90
		0	0	5	1	6			
HDK		1	7	5	0	13	77	31,95	58,33
		3	15	25	21	64			
Σ		12	32	40	3	87	→ 36,09	49,15	
		3	34	82	35	154			
%		15	66	122	38				
		6,22	27,38	50,62	15,76	63,90			

241

% \ T	29,41	60,00	74,39	50,66	69,05
-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabla 16 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de 241 pacientes tratados con TCT+QT, y su relación con el total de 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

Tabla 17 - Complicaciones de la TCT.

Nº	Edad	Sexo	AP	Estadio	Tiempo Post TCT	Complicación
46	41	V	DL	III.B	8 meses	Pericarditis
114	23	V	HDK	IV.B	7 "	"
148	36	H	HDK	II.B	?	Pericarditis y neumonitis
253	27	V	CM	III.A	26 meses	Enteritis con perforación
279	54	V	CM	I.A	8 "	Pericarditis
400	25	H	C	II.A	?	Hipotiroidismo
139	7	H	EN	IV.B	?	Mielitis transversa

Tabla 18 - Neoplasias asociadas a la Enfermedad de Hodgkin .

	Nº caso	E	S	A. P.	Est.	Tipo de tumor	Pre HDK	Post HDK	TCT	QT	Trto. tumor	Evolución
<u>I-Benignos:</u>												
	92	20	V	HDK	III.A	Osteodastoma	si	-	si	-	Curetaje+TCT	Curación
	179	22	H	EN	I.A	Hemangioma L4	si	-	si	si	No precisado	Sin cambios
	117	22	H	CM	III.A	Granuloma eo-sinofilo.	4 años	-	si	si	No precisado	En remisión
<u>II-Malignos :</u>												
A) Mieloproliferativo												
	133	51	V	HDK	III.B	L. M.A.	-	5 años	no	si	QT	Murio a los 8 meses (Shock hipovolémico)
	307	22	V	DL	III.B	L. M.A.	-	2,7"	si	si	QT	Murio en 1 mes (Con un cuadro de Sepsis)
B) Linforreticular												
	229	35	V	HDK	I.A	Reticulosarcoma.	12 años	-	si	no	TCT	En remisión
	200	57	V	CM	I.A	Sarcoma Kaposi	simultáneo	-	si	si	TCT	En remisión
C) Epitelial												
	60	53	V	HDK	III.B	Ca. Laringe	-	8 años	si	si	Quirúrgico	Murió en el postopera. (Obstrucción respiratoria)
	210	46	V	CM	I.A	Ca. Laringe	-	4 años	si	si	TCT	En remisión
	182	43	V	EN	II.A	E. basocelular	si	-	si	si	Quirúrgico	Curó. (Murio con un cuadro de neumonía a los 52 meses de evolución)
	222	27	H	EN	III.B	E. espinocelular	2 años	-	si	si	TCT	Curó. (Murio a los 52 meses de evolución debido a progresión del linfoma)

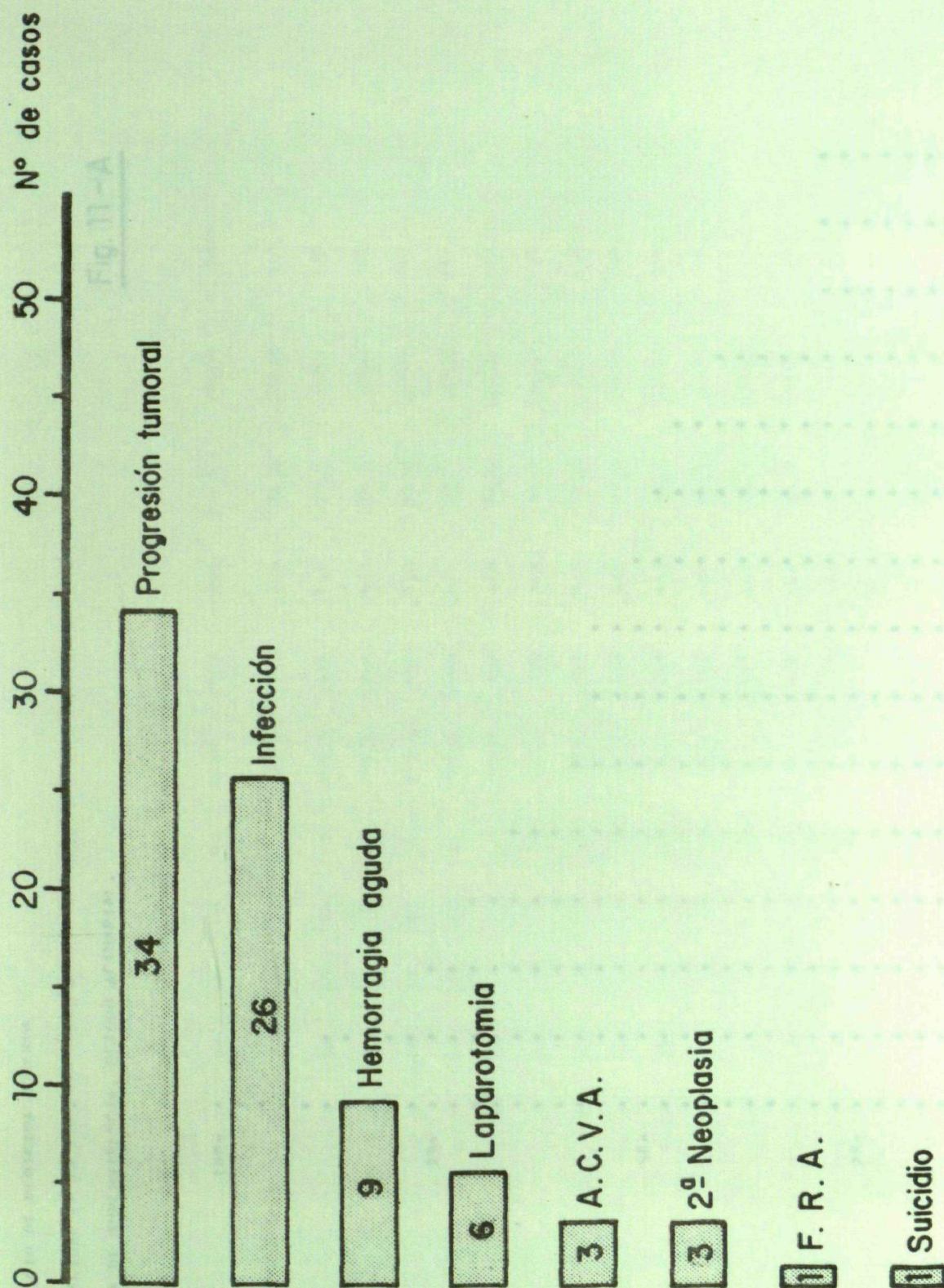


Fig. 10 - Distribución por orden de frecuencia de las causas de muerte conocidas en los 131 decesos registrados entre los 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

Fig. 11-A

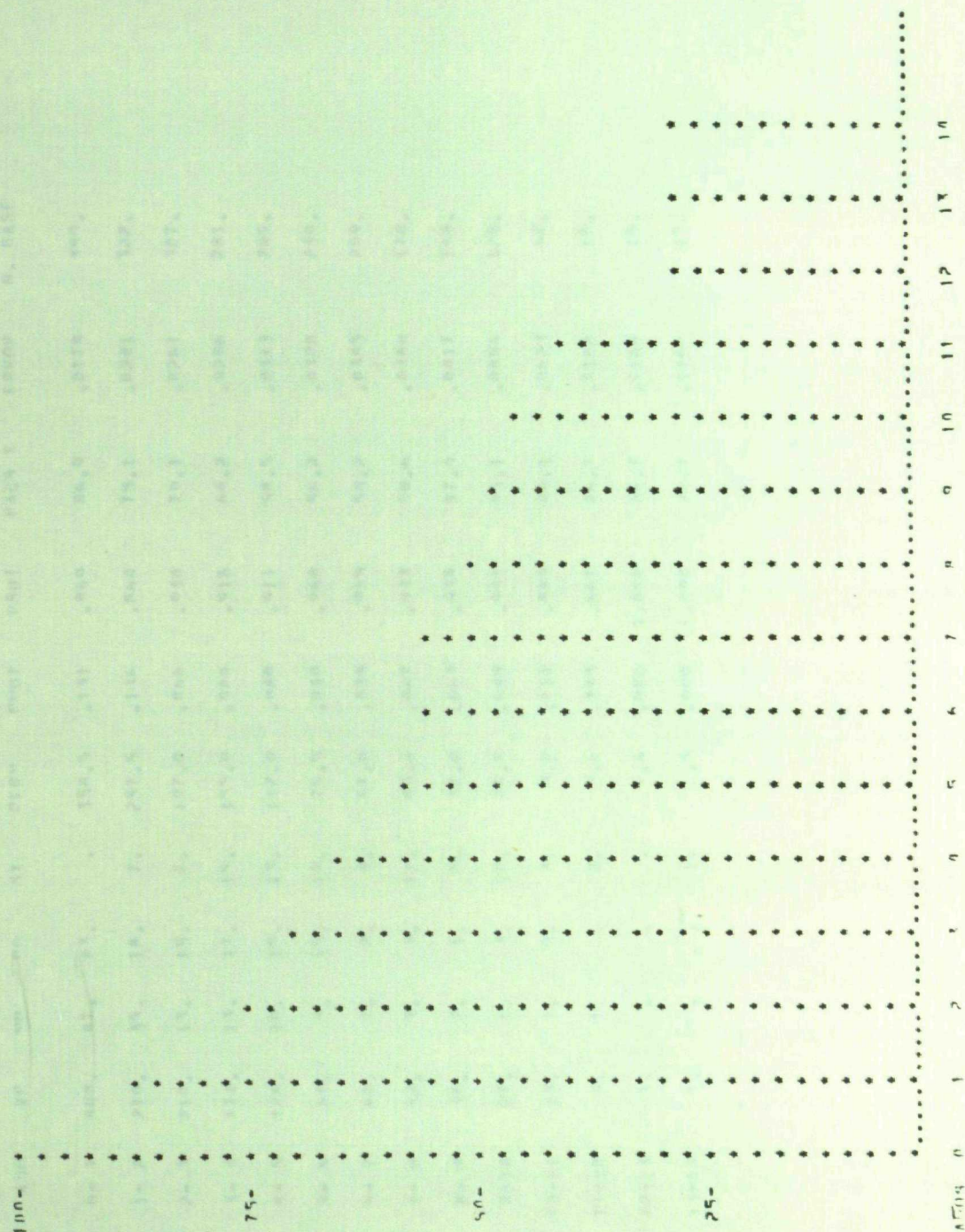


Fig. 11-B

Fig. 12-A

AÑO	VP	MD	PD	QT	PEP	PUNT	PST	PACS	FORD	N. BASE
0-1	400.	47.	11.	.	358.5	.131	.869	86.9	.0178	359.
1-2	270.	35.	18.	7.	257.5	.136	.864	75.1	.0241	322.
2-3	210.	18.	19.	7.	197.0	.066	.934	70.1	.0261	307.
3-4	171.	18.	17.	15.	155.0	.088	.916	64.2	.0286	281.
4-5	126.	10.	15.	13.	112.0	.089	.911	58.5	.0313	249.
5-6	88.	8.	15.	10.	75.5	.040	.960	54.2	.0328	230.
6-7	60.	2.	2.	0.	57.0	.035	.965	50.2	.0345	209.
7-8	52.	3.	3.	11.	45.0	.047	.933	50.6	.0380	174.
8-9	35.	2.	1.	5.	32.0	.063	.938	47.4	.0417	144.
9-10	27.	1.	3.	10.	20.5	.049	.951	45.1	.0456	120.
10-11	13.	1.	5.	3.	9.0	.111	.889	40.1	.0623	62.
11-12	0.	1.	.	2.	8.0	.333	.667	26.7	.1168	15.
12-13	1.	.	.	.	1.0	.000	1.000	26.7	.1168	15.
13-14	1.	.	.	1.	.5	.000	1.000	26.7	.1168	15.

CLINICA PUERTA DE HIERRO
 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
 HONGKING ESTADIO I (1965-1977)
 CURVA DE SUPERVIVENCIA, METODO ACTUARIAL.

Fig.12-A

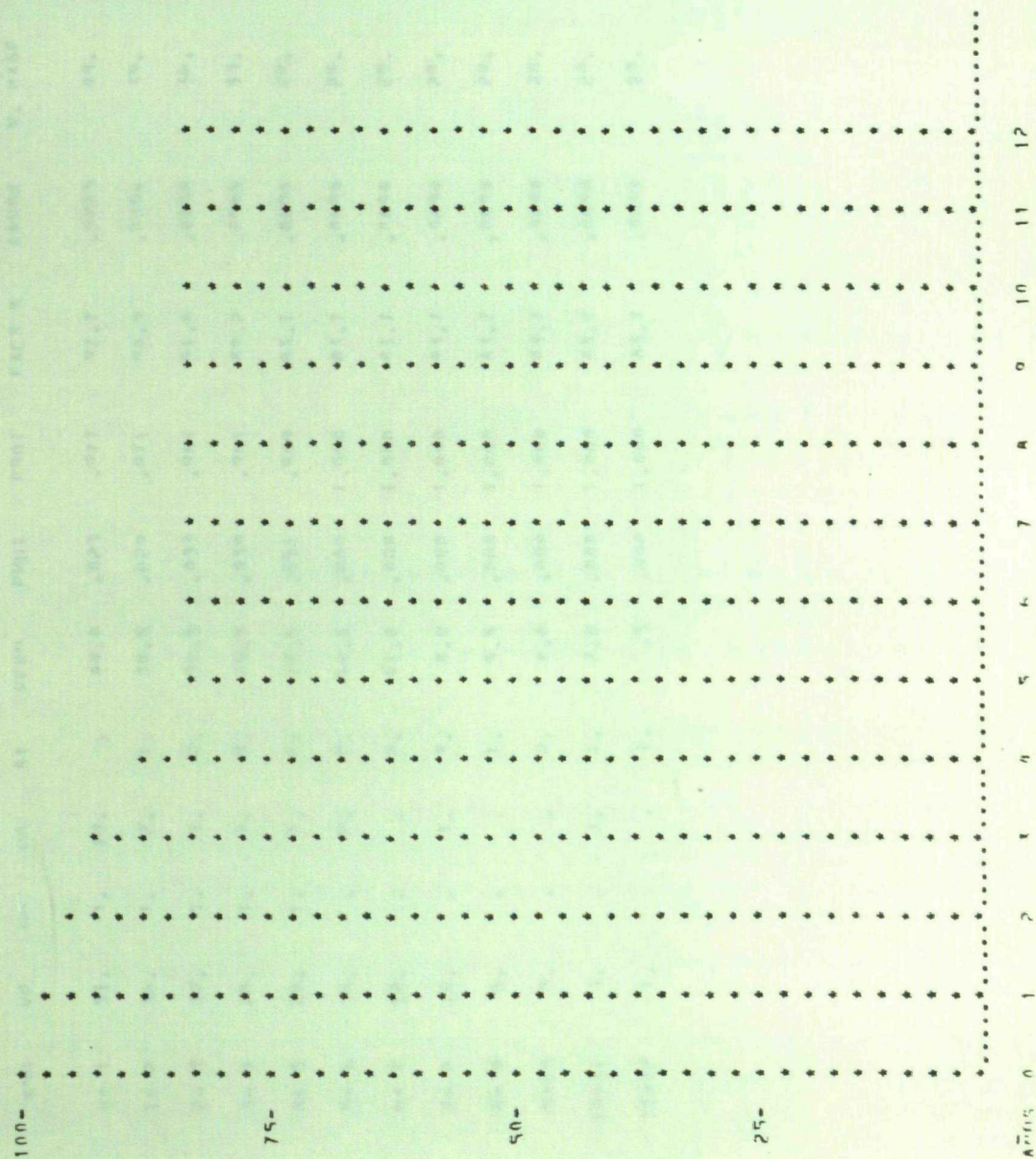


Fig.12-B

AÑO	VP	MO	PO	ST	PEP	PMUT	PSOT	PACR %	FORMA	N. HAF
0-1	51.	1.	14.	.	44.0	.023	.977	97.7	.0225	44.
1-2	36.	1.	2.	1.	34.5	.029	.971	94.9	.0350	39.
2-3	32.	1.	1.	2.	30.5	.033	.967	91.8	.0459	36.
3-4	28.	1.	2.	3.	25.5	.039	.961	89.2	.0565	33.
4-5	22.	1.	3.	2.	19.5	.051	.949	83.7	.0694	29.
5-6	16.	.	2.	2.	14.0	.060	1.000	83.7	.0694	29.
6-7	12.	.	.	2.	11.0	.060	1.000	83.7	.0694	29.
7-8	10.	.	1.	3.	8.0	.060	1.000	83.7	.0694	29.
8-9	6.	.	.	1.	5.5	.060	1.000	83.7	.0694	29.
9-10	5.	.	.	2.	4.0	.060	1.000	83.7	.0694	29.
10-11	3.	.	1.	1.	2.0	.060	1.000	83.7	.0694	29.
11-12	1.	.	.	1.	.5	.060	1.000	83.7	.0694	29.

CLINICA PUERTA DE HIERRO
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HONOLULU ESTADIO II (1960-1977)

CURVA DE SUPERVIVENCIA, METODO ACTUARIAL.

Fig. 13-A

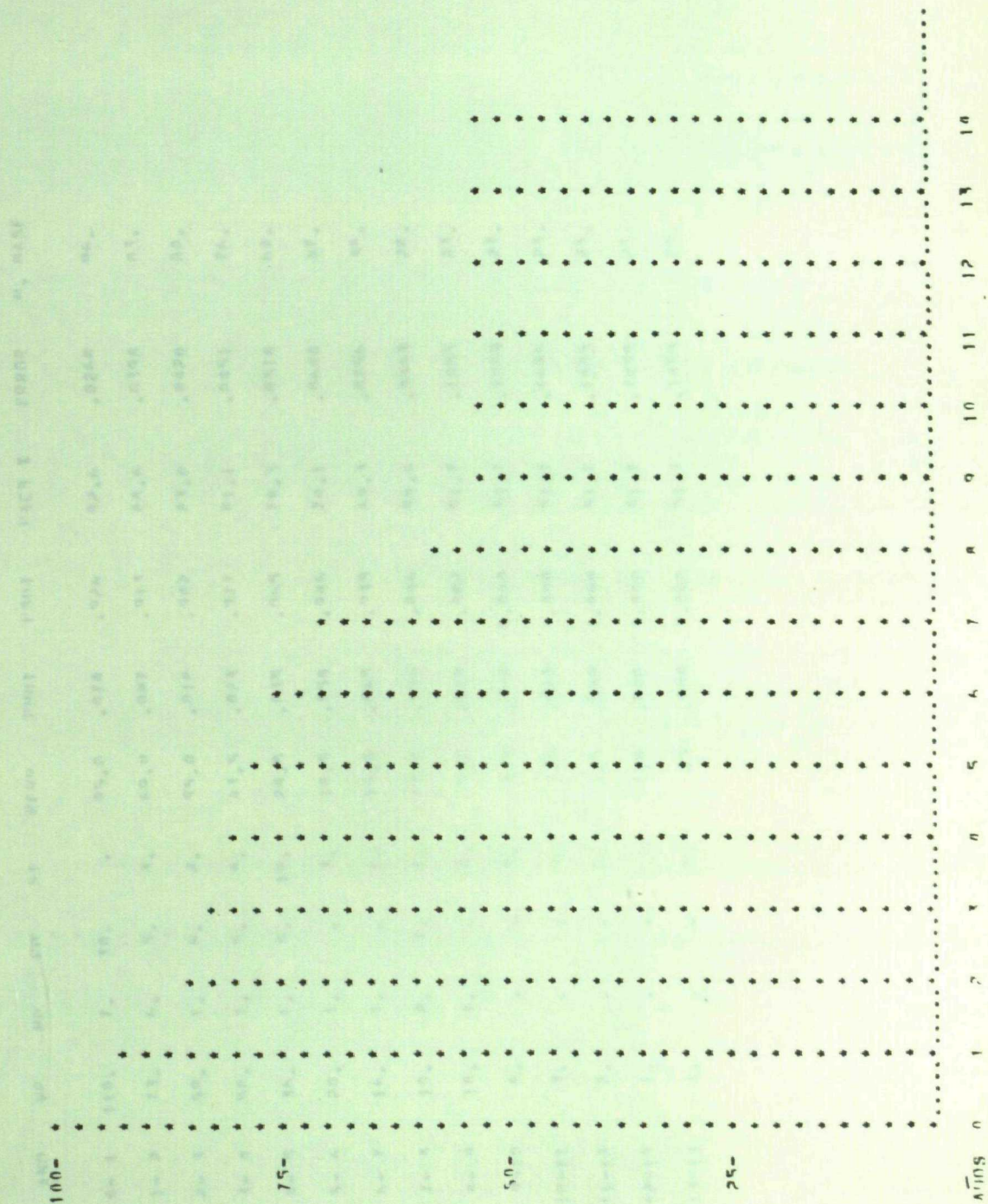


Fig.13-B

ANO	VP	MO	PO	ST	PRM	PMOT	PSOT	PACS	FRRR	N. HASE
0-1	110.	7.	30.	.	05.0	.070	.026	92.6	.026	94.
1-2	73.	6.	5.	3.	60.0	.087	.013	84.6	.039	83.
2-3	50.	1.	6.	2.	55.0	.018	.002	83.0	.042	80.
3-4	50.	1.	5.	0.	43.5	.023	.077	81.1	.045	74.
4-5	34.	1.	5.	10.	28.5	.035	.065	78.3	.051	60.
5-6	20.	1.	.	3.	18.5	.050	.046	70.1	.060	07.
6-7	16.	1.	.	1.	15.5	.065	.035	60.3	.075	38.
7-8	10.	2.	1.	1.	13.0	.150	.046	50.6	.090	28.
8-9	10.	1.	.	3.	8.5	.118	.082	51.7	.105	23.
9-10	6.	.	.	3.	4.5	.000	1.000	51.7	.105	23.
10-11	3.	.	.	1.	2.5	.000	1.000	51.7	.105	23.
11-12	2.	.	.	1.	1.5	.000	1.000	51.7	.105	23.
12-13	1.	.	.	.	1.0	.000	1.000	51.7	.105	23.
13-14	1.	.	.	1.	.5	.000	1.000	51.7	.105	23.

CLINICA CUENTA DE TIEMPO
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL FRIANTO III (1964-1977)
CURVA DE SUPERVIVENCIA. METODO ACTUARIAL.

Fig. 14-A

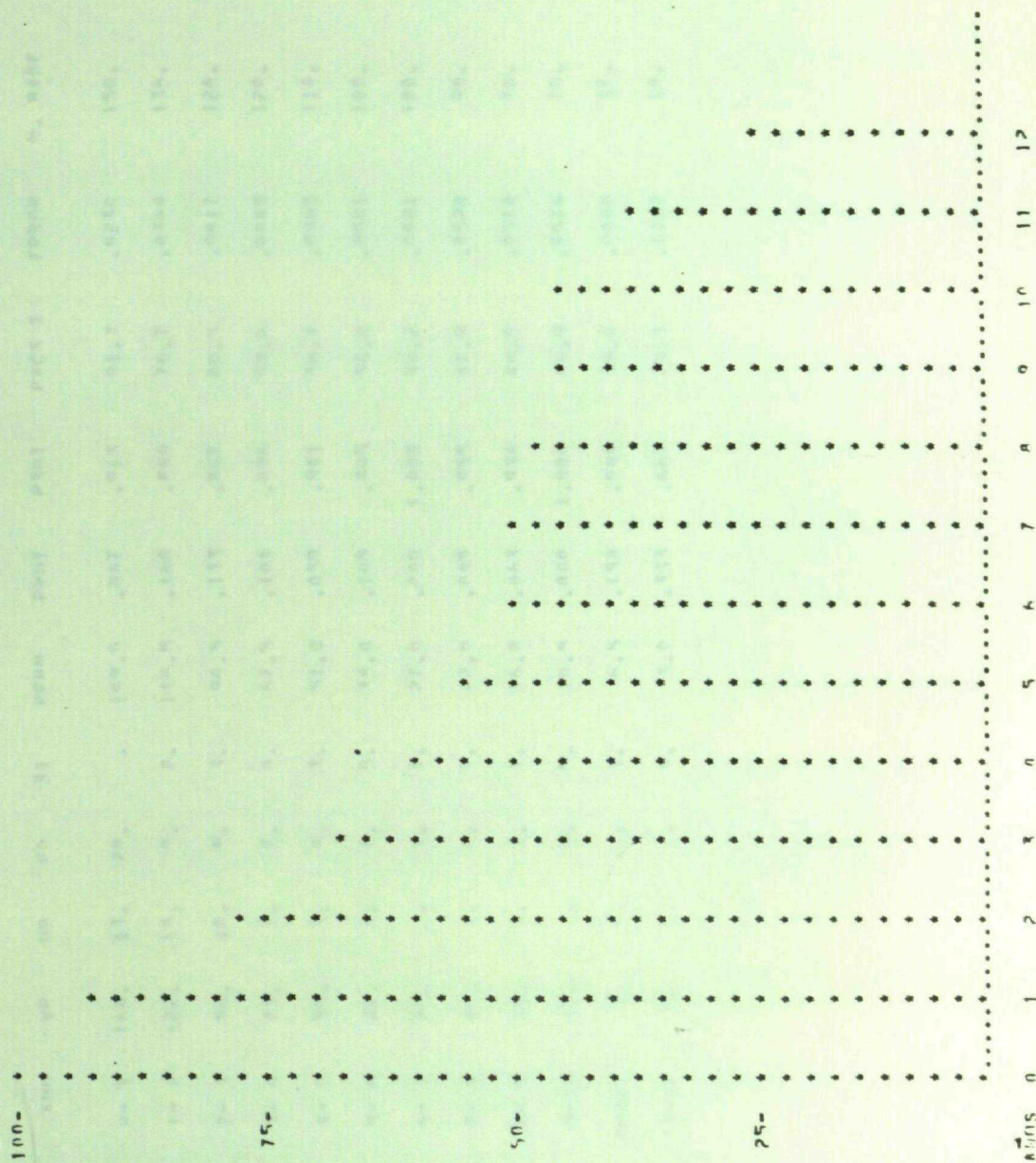


Fig. 14-B

ANO	VP	NH	PO	ST	PEUM	PMIT	PMIT	PACS X	FPROR	N. BASE
0-1	144.	13.	29.	.	149.5	.087	.913	91.3	.0230	150.
1-2	122.	10.	5.	2.	114.5	.160	.840	74.7	.0364	136.
2-3	96.	12.	8.	3.	90.5	.133	.867	66.5	.0417	128.
3-4	73.	7.	7.	4.	67.5	.104	.896	59.6	.0448	120.
4-5	55.	3.	5.	3.	51.0	.059	.941	56.1	.0465	114.
5-6	40.	4.	7.	5.	38.0	.105	.895	50.2	.0501	100.
6-7	28.	.	1.	1.	27.0	.000	1.000	50.2	.0501	100.
7-8	24.	1.	1.	7.	22.0	.045	.955	47.9	.0528	90.
8-9	17.	1.	1.	1.	16.0	.043	.957	44.9	.0574	76.
9-10	14.	.	2.	5.	10.5	.000	1.000	44.9	.0574	76.
10-11	7.	1.	.	1.	4.5	.150	.846	38.0	.0800	37.
11-12	5.	1.	.	4.	3.0	.333	.667	25.3	.1164	14.

Fig. 15-A

CLINICA PUERTA DE HIEVEN

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

MONITORIO ESTADIO IV (1960-1977)

CURVA DE SUPERVIVENCIA, METODO ACTUARIAL.

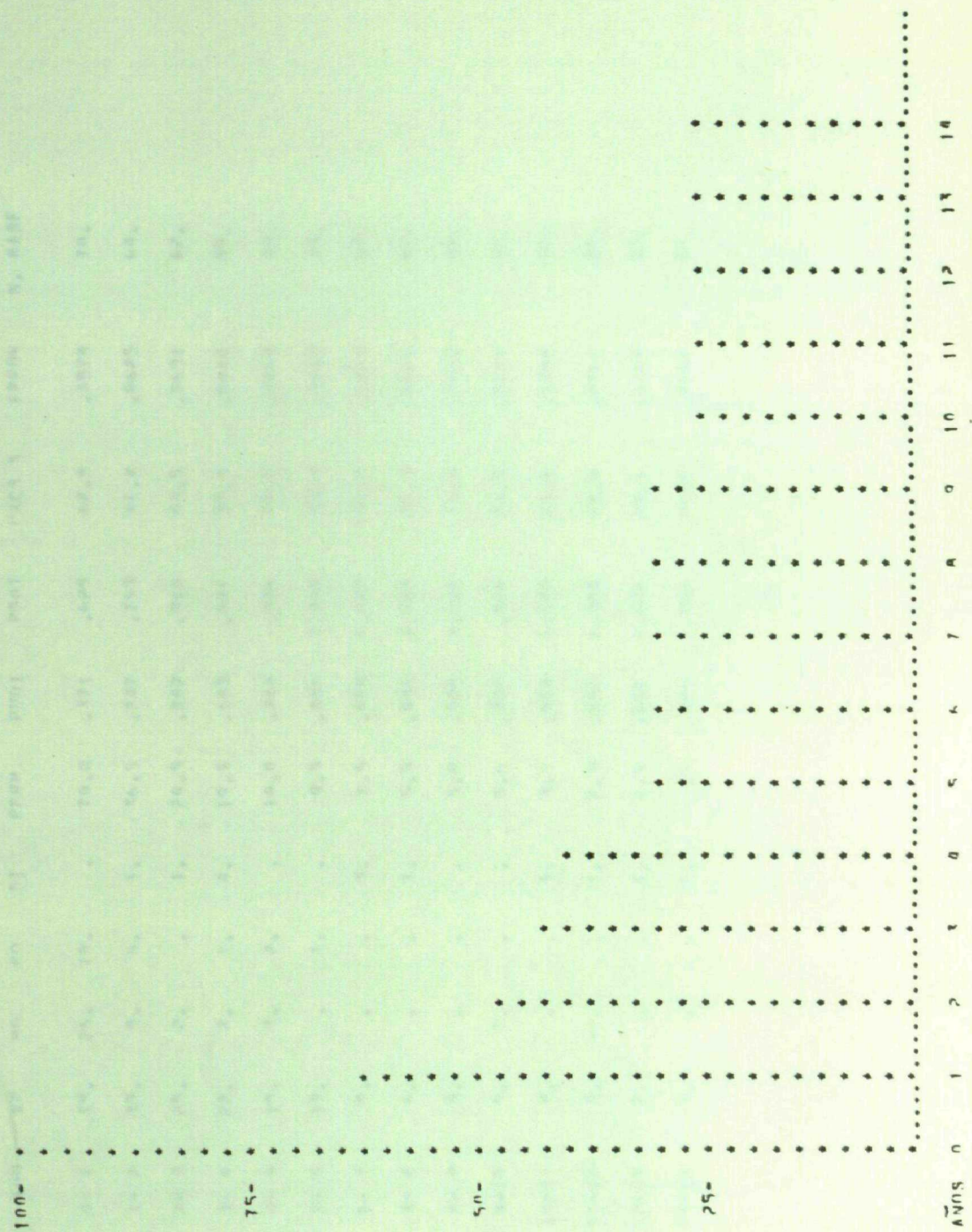


Fig. 15 - B

ANO	VP	WH	PO	ST	PERM	PHDI	PSDI	PACSE	ERROR	N. BASE
0-1	75.	26.	10.	.	70.0	.371	.629	62.9	.0578	70.
1-2	39.	9.	4.	1.	36.5	.207	.753	47.0	.0625	60.
2-3	25.	2.	.	1.	24.5	.082	.918	43.5	.0631	62.
3-4	22.	2.	1.	4.	19.5	.103	.897	39.0	.0640	59.
4-5	15.	3.	2.	.	14.0	.210	.786	30.7	.0660	49.
5-6	10.	.	1.	.	9.5	.000	1.000	30.7	.0660	49.
6-7	9.	.	.	3.	7.5	.000	1.000	30.7	.0660	49.
7-8	6.	.	.	1.	5.5	.000	1.000	30.7	.0660	49.
8-9	5.	.	.	.	5.0	.000	1.000	30.7	.0660	49.
9-10	5.	1.	.	.	5.0	.200	.800	24.5	.0762	32.
10-11	0.	.	.	1.	3.5	.000	1.000	24.5	.0762	32.
11-12	3.	.	.	1.	2.5	.000	1.000	24.5	.0762	32.
12-13	2.	.	.	1.	1.5	.000	1.000	24.5	.0762	32.
13-14	1.	.	.	1.	.5	.000	1.000	24.5	.0762	32.

CLINICA PUERTA DE ULEDOO
 REVISTA DE MEDICINA INTERNA
 VOLUME 10, 1. (1970-1977)
 CLINICA DE SUPERVIVENCIA, METODO ACTUAL.

Fig. 16 - A

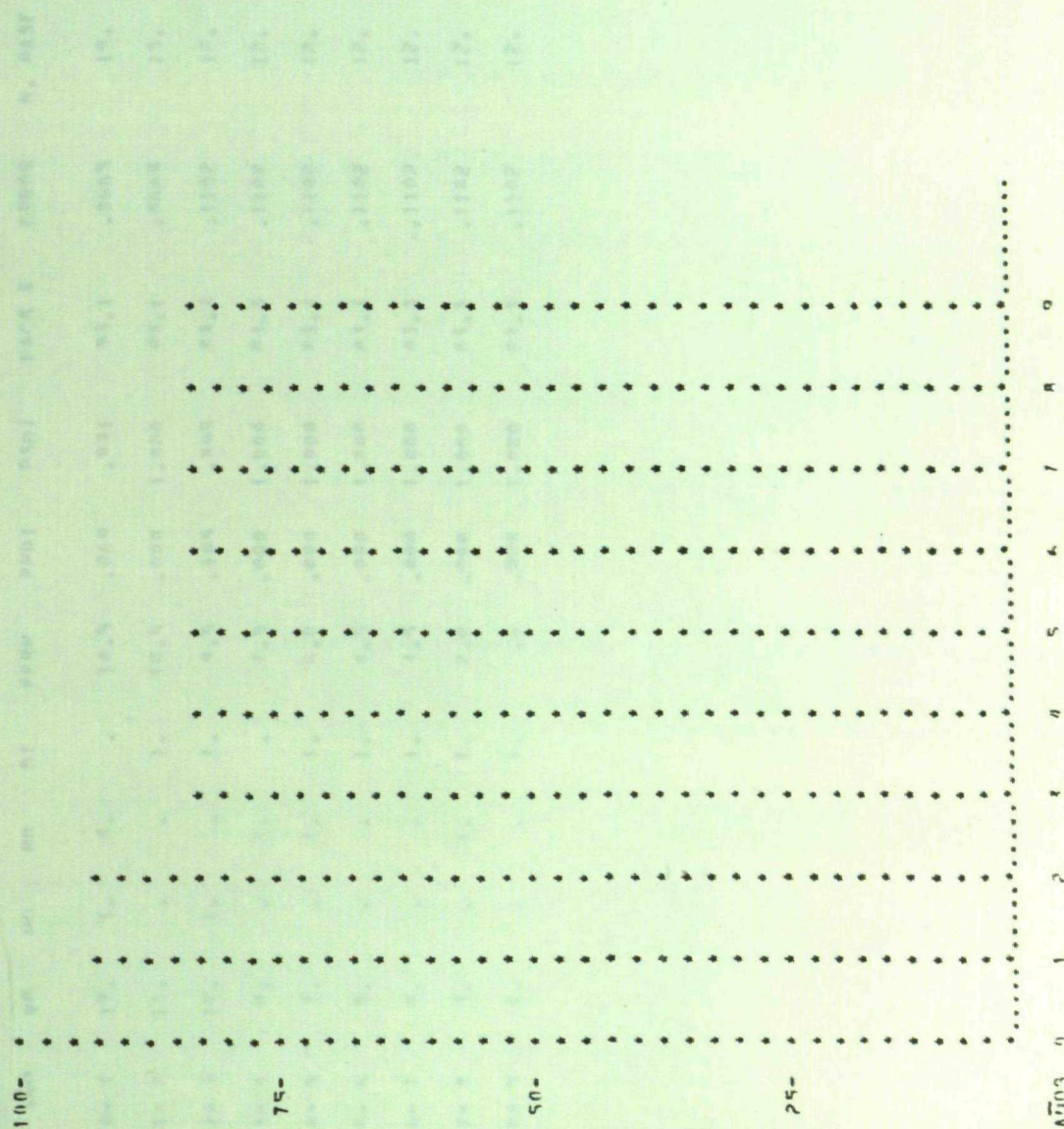


Fig. 16-B

ANO	VP	MO	PO	ST	PERM	PMIT	PSOT	PACS X	FRROR	N. BASE
0-1	17.	1.	5.	-	14.5	.069	.931	93.1	.0665	15.
1-2	11.	.	.	1.	10.5	.000	1.000	93.1	.0665	15.
2-3	10.	1.	.	1.	9.5	.105	.895	83.3	.1102	12.
3-4	8.	.	1.	.	7.5	.000	1.000	83.3	.1102	12.
4-5	7.	.	1.	1.	6.0	.000	1.000	83.3	.1102	12.
5-6	5.	.	.	1.	4.5	.000	1.000	83.3	.1102	12.
6-7	0.	.	.	1.	3.5	.000	1.000	83.3	.1102	12.
7-8	3.	.	1.	1.	2.0	.000	1.000	83.3	.1102	12.
8-9	1.	.	.	1.	.5	.000	1.000	83.3	.1102	12.

Fig.17-A

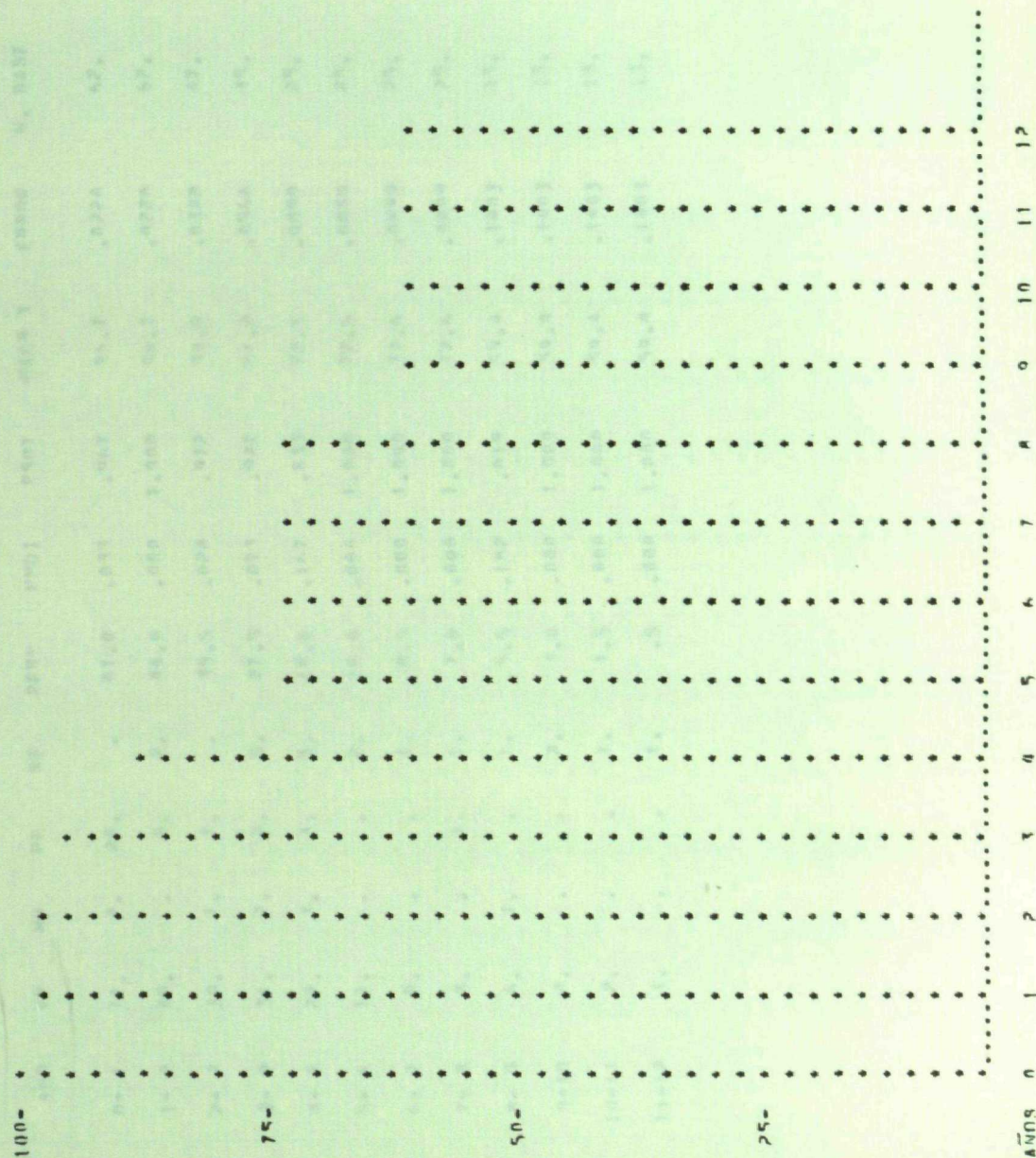


Fig. 17-B

ANO	VP	MD	PD	ST	PERN	PMNJ	PQNT	PACQ X	ERROR	N. BASE
0-1	71.	2.	20.	.	61.0	.033	.967	96.7	.0228	62.
1-2	49.	.	8.	2.	40.0	.000	1.000	96.7	.0228	62.
2-3	39.	1.	7.	.	35.5	.028	.972	96.0	.0308	47.
3-4	31.	2.	2.	5.	27.5	.073	.927	87.2	.0566	35.
4-5	22.	3.	3.	9.	18.0	.167	.833	72.6	.0800	25.
5-6	11.	.	.	2.	10.0	.000	1.000	72.6	.0800	25.
6-7	9.	.	.	1.	8.5	.000	1.000	72.6	.0800	25.
7-8	8.	.	1.	1.	7.0	.000	1.000	72.6	.0800	25.
8-9	6.	1.	.	1.	5.5	.182	.818	59.4	.1403	13.
9-10	4.	.	.	2.	3.0	.000	1.000	59.4	.1403	13.
10-11	2.	.	.	1.	1.5	.000	1.000	59.4	.1403	13.
11-12	1.	.	.	1.	.5	.000	1.000	59.4	.1403	13.

Fig. 18-A

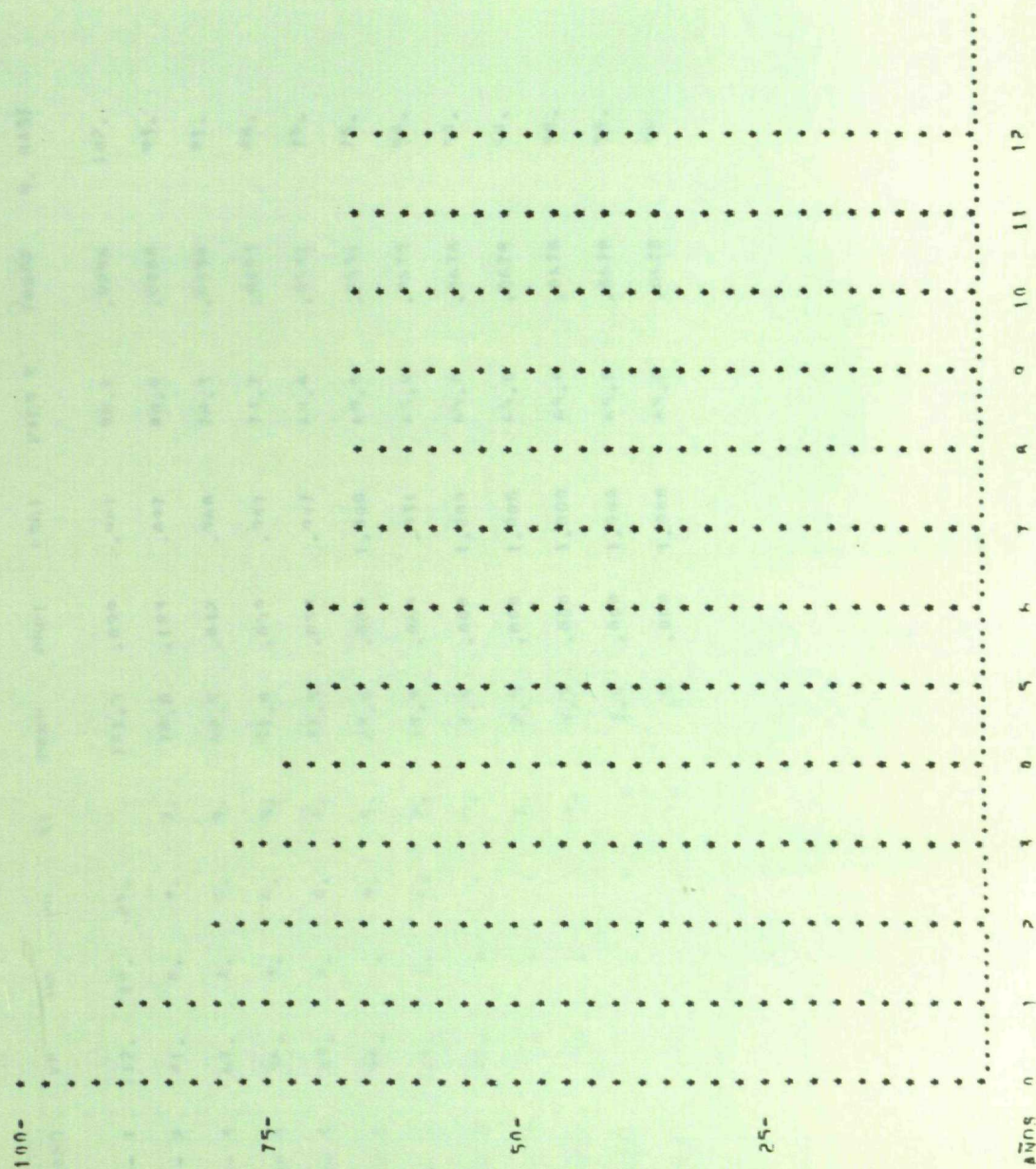


Fig. 18-B

ANO	VP	MO	PO	ST	PEMU	PMPT	PSOT	PACR %	FRROR	N. HASF
0-1	112.	10.	21.	.	101.5	.000	.001	90.1	.0296	102.
1-2	81.	8.	9.	2.	78.0	.108	.007	80.9	.0008	98.
2-3	67.	2.	5.	0.	62.5	.032	.048	78.3	.0030	91.
3-4	56.	3.	5.	5.	51.0	.050	.001	73.7	.0083	88.
4-5	48.	2.	9.	7.	37.5	.058	.007	69.8	.0531	75.
5-6	30.	.	0.	5.	28.0	.000	1.000	69.8	.0531	75.
6-7	16.	1.	1.	2.	14.5	.069	.031	65.0	.0678	50.
7-8	12.	.	.	0.	7.5	.000	1.000	65.0	.0678	50.
8-9	3.	.	.	1.	2.5	.000	1.000	65.0	.0678	50.
9-10	2.	.	.	1.	1.5	.000	1.000	65.0	.0678	50.
10-11	1.	.	.	.	1.0	.000	1.000	65.0	.0678	50.
11-12	1.	.	.	1.	.5	.000	1.000	65.0	.0678	50.

CIUTICA SUBOTA DE GEFEDON
 GEDUTIO DE MOUTIUA TUEPNA
 VADIEDAD D. 1. (1966-1977)
 CURVA DE SUPERVIVENCIA, METODO ACTUARIAL.

Fig. 19-A

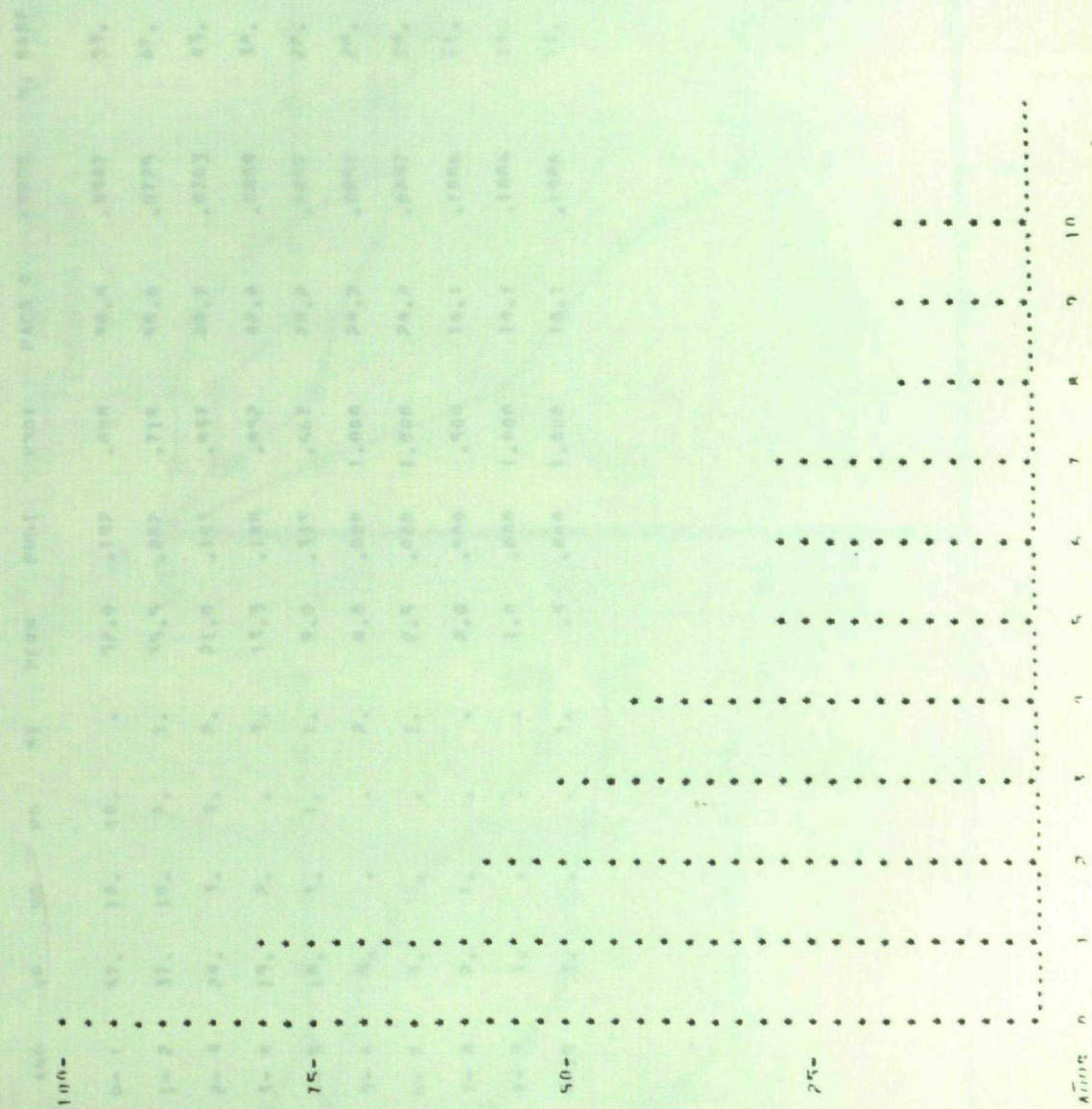


Fig.19-B

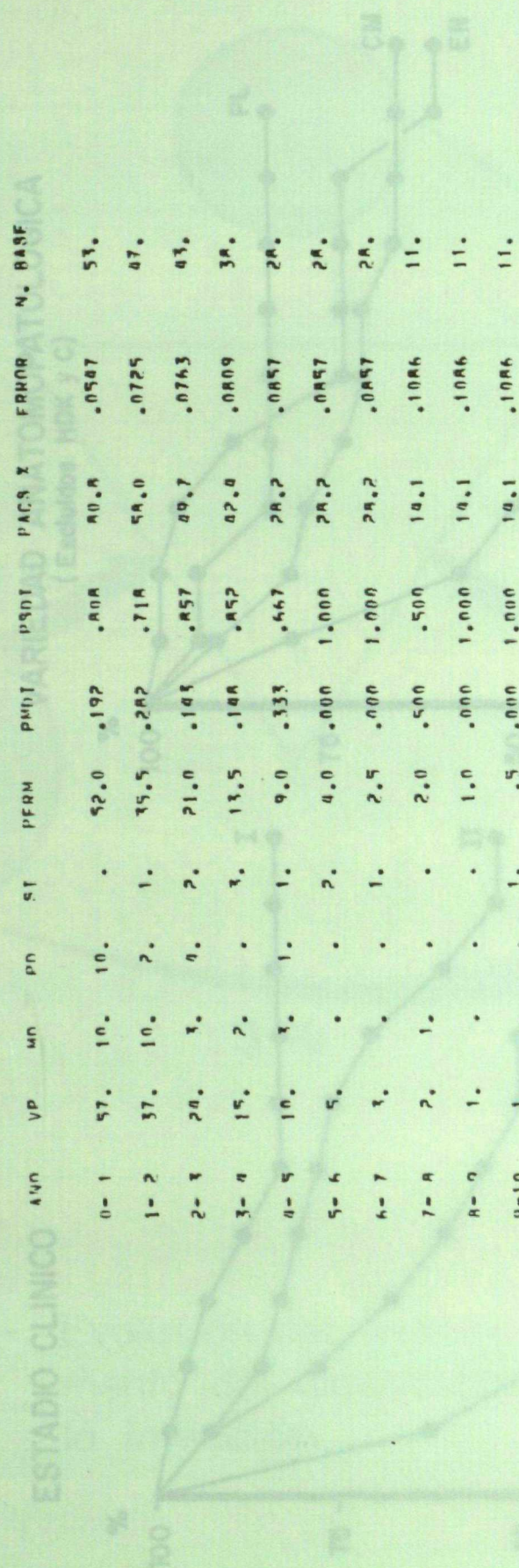
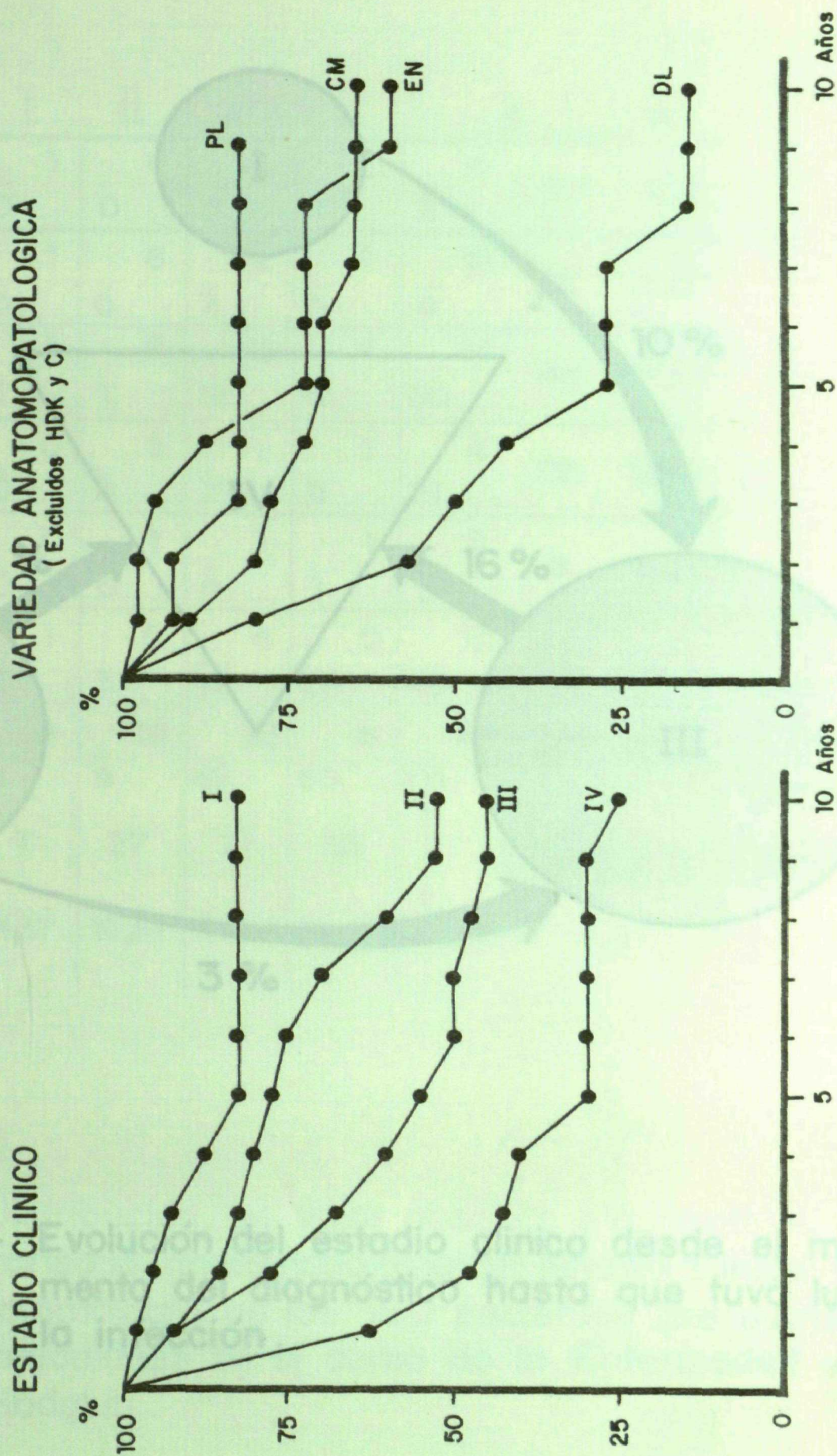


Fig. 20 - Supervivencia de los 400 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin según estadio clínico y variedad anatomopatológica .



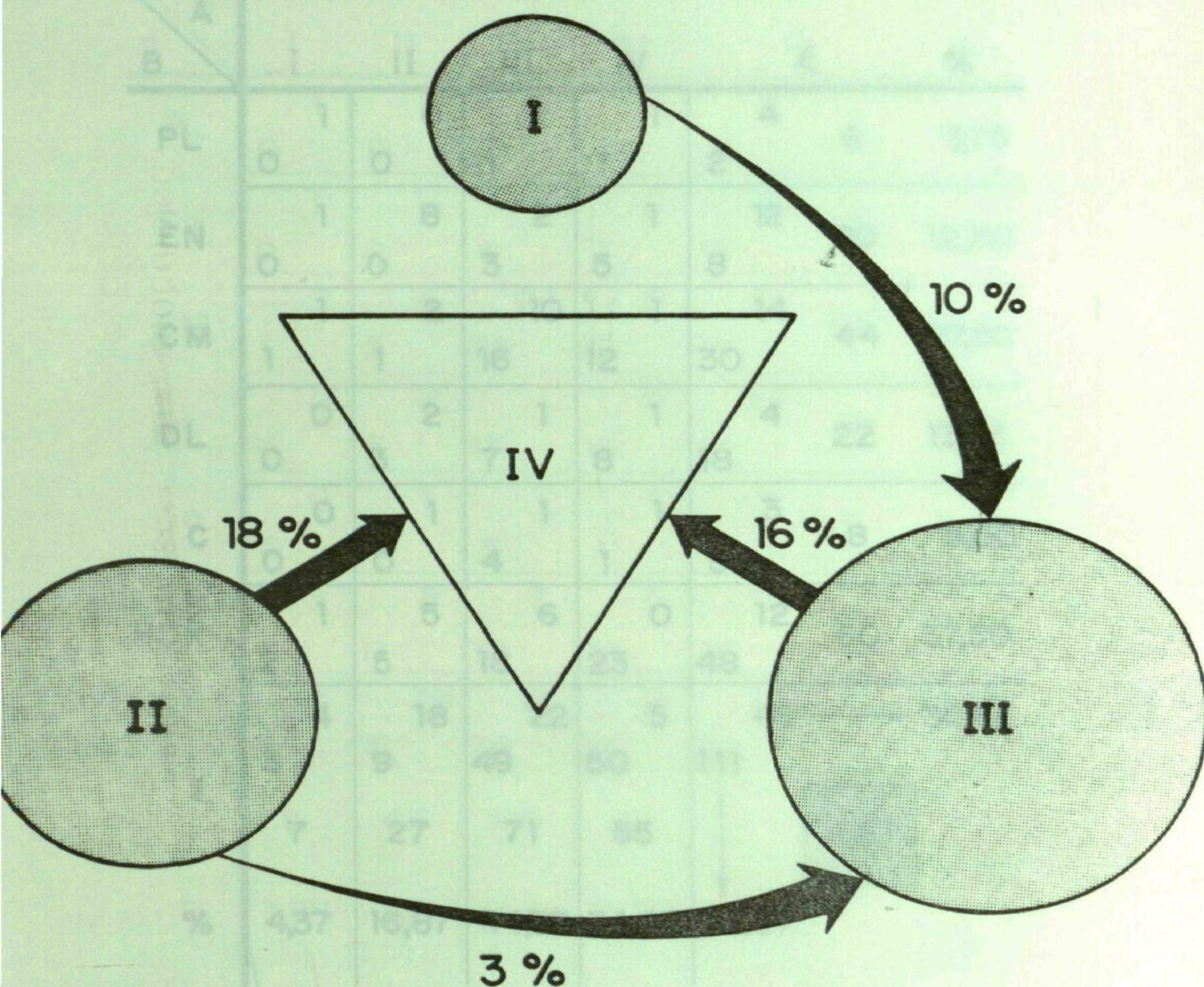


Fig. 21 - Evolución del estadio clínico desde el momento del diagnóstico hasta que tuvo lugar la infección.

B \ A	A					
	I	II	III	IV	Σ	%
PL	1 0	0	2 1	1 1	4 2	6 3,75
EN	1 0	8 0	2 3	1 5	12 8	20 12,50
CM	1 1	2 1	10 16	1 12	14 30	44 27,50
DL	0 0	2 3	1 7	1 8	4 18	22 13,75
C	0 0	1 0	1 4	1 1	3 5	8 5,00
HDK	1 2	5 5	6 18	0 23	12 48	60 37,50
Σ	4 3 7	18 9 27	22 49 71	5 50 55	49 111	30,62
%	4,37	16,87	44,37	34,37	69,37	

160

Tabla 19 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de los 160 pacientes que sufrieron infecciones en el curso de la Enfermedad de Hodgkin .

B \ A						
	I	II	III	IV	Σ	%
PL	1 0	0	2 2	1 4	4 6	10 4,09
EN	1 0	11 0	1 6	2 7	15 13	28 11,47
CM	3 1	4 2	14 23	0 20	21 46	67 27,45
DL	0 0	8 5	1 10	5 10	14 25	39 15,98
C	0 0	1 0	1 5	1 1	3 6	9 3,68
HDK	1 2	5 11	7 33	0 32	13 78	91 37,29
Σ	6 3	29 18	26 79	9 74	70 174	28,68
	9	47	105	83	244	
%	3,68	19,25	43,44	33,60	71,31	

Tabla 20 - Episodios infecciosos habidos en los 160 pacientes, y su distribución en valor absoluto y porcentual según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología.

	I	II	III	IV	Nº ENFERMOS	Nº EPISODIOS	EPISODIOS / PACIENTE
PL					6	10	1,66
EN					20	28	1,40
CM					44	67	1,52
DL					22	39	1,77
Nº ENFERMOS	7	27	71	55	160		
Nº EPISODIOS	9	47	105	83		244	
EPISODIOS / PACIENTE	1,28	1,74	1,49	1,49			1,52

A: 1,42
B: 1,56

Tabla 21 - Nº de episodios infecciosos / paciente con relación a la variedad anatomopatológica y estadio clínico (Excluidos los clasificados como HDK y C).

Tabla 22 - Distribución por edades y relación de sexos segun variedad anatomopatológica y estadio clinico de los pacientes que sufrieron infecciones en el curso de la Enfermedad de Hodgkin . (Excluidos los clasificados como HDK y C) .

	Media	Limites	Nº Casos	V/H
<u>Variedad anatomopatologica</u>				
P.L.	30,16 años	11/47	6	6 / 0
E.N.	27,50 "	4/41	20	1 / 2,3
C.M.	31,70 "	3/67	44	3,4 / 1
D.L.	38,27 "	13/64	22	4,5 / 1
<u>Estadio clinico</u>				
I	35,80 años	4/70	10	1,5 / 1
II	33,76 "	16/64	34	1 / 1,8
III	31,82 "	3/63	82	3,5 / 1
IV	37,64 "	15/64	34	1,8 / 1

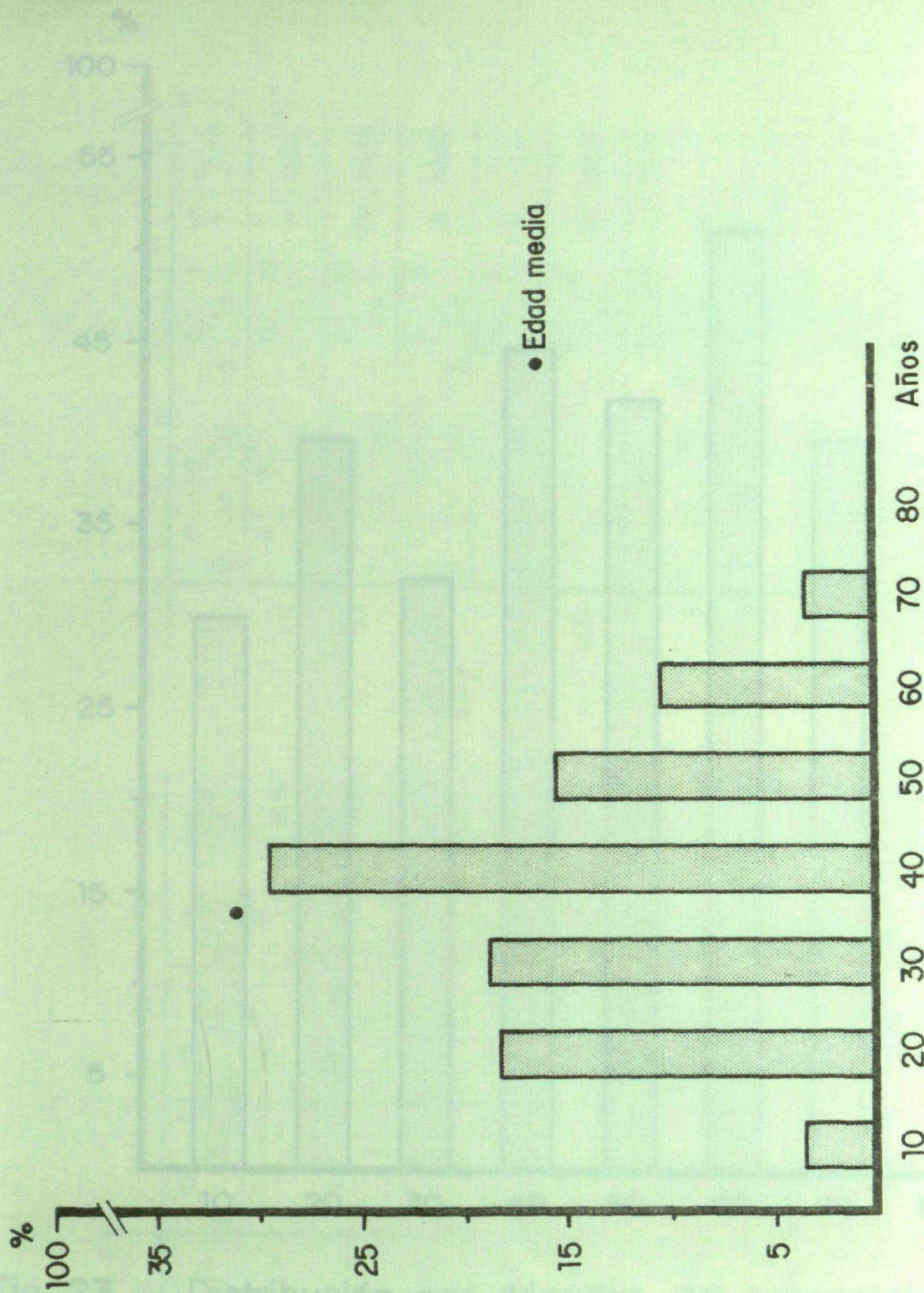


Fig. 22 - Distribución por décadas de los 160 pacientes que sufrieron episodios infecciosos en el curso de la Enfermedad de Hodgkin .

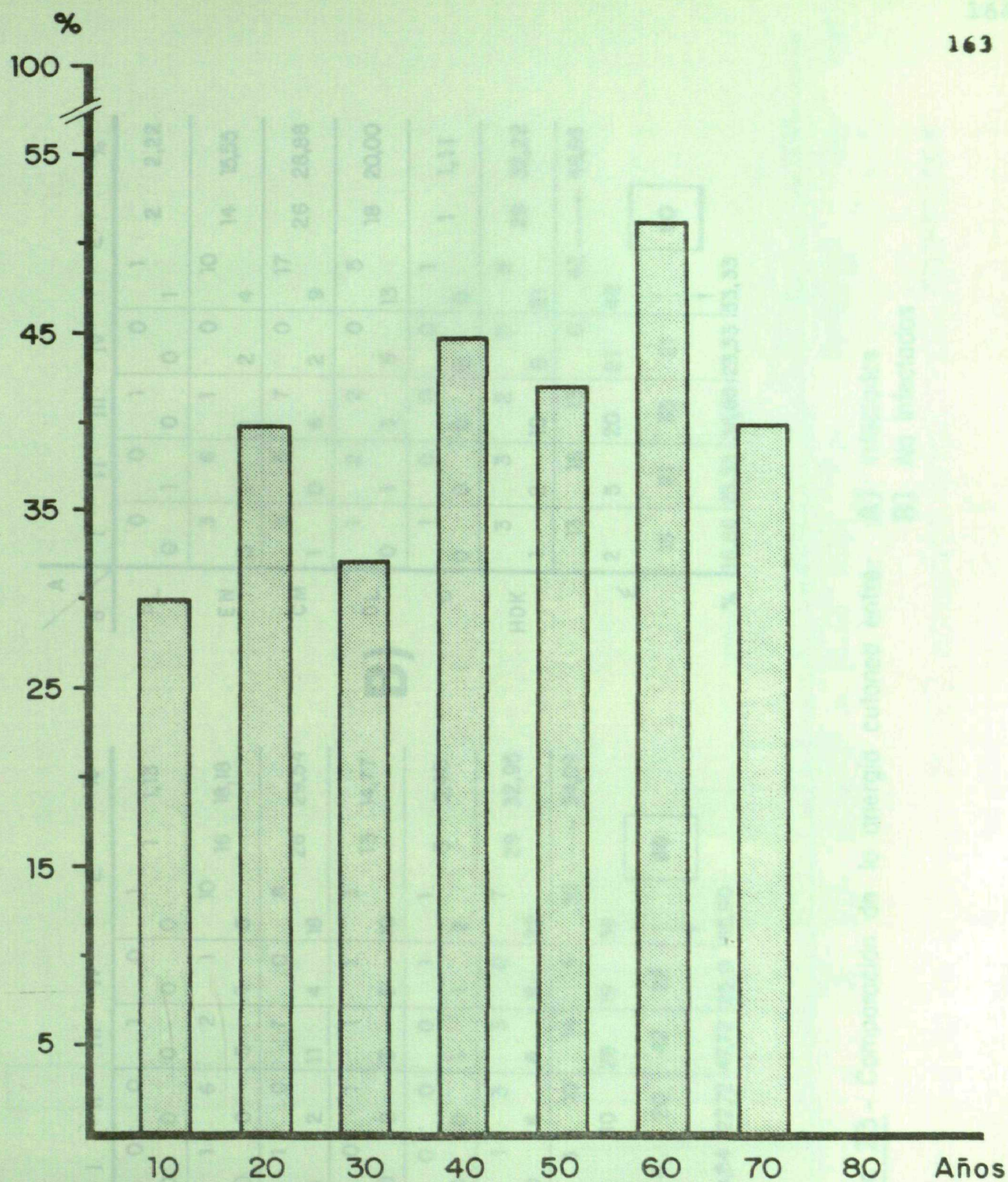


Fig. 23 - Distribución por décadas del porcentaje de enfermos infectados referidos a la serie de 400 diagnosticados de Enfermedad de Hodgkin.

A \ B	I				II				III				IV				Σ		%	
	PL	EN	CM	DL	C	HDK	Σ	%	I	II	III	IV	Σ	%	I	II	III	IV	Σ	%
PL	0	3	5	1	1	3	13	16,66	0	0	0	1	1	16,66	0	1	0	0	1	2,22
EN	0	0	1	0	0	1	2	23,33	3	6	1	0	10	15,55	0	1	1	2	4	14
CM	1	5	1	0	0	2	9	28,88	5	5	7	0	17	26	1	0	6	2	9	28,88
DL	0	1	2	0	0	3	6	20,00	1	2	2	0	5	18	0	1	3	9	13	20,00
C	0	1	0	0	0	1	2	1,11	1	0	0	0	1	1,11	0	0	0	0	0	1,11
HDK	1	3	2	0	0	6	12	32,22	3	3	2	0	8	29	1	2	10	8	21	32,22
Σ	2	13	16	2	2	13	42	46,66	13	16	13	0	42	46,66	2	5	20	21	48	90
%	16,66	23,33	36,66	23,33	53,33	16,66	23,33	36,66	23,33	53,33	16,66	23,33	36,66	23,33	53,33	16,66	23,33	36,66	23,33	53,33

B)

A \ B	I	II	III	IV	Σ	%
PL	0 0	0 0	1 0	0 0	1 0	1 1,13
EN	1 0	6 0	2 5	1 1	10 6	16 18,18
CM	1 1	0 2	7 11	0 4	8 18	26 29,54
DL	0 0	1 2	1 3	1 5	3 10	13 14,77
C	0 0	0 0	0 1	1 1	1 2	3 3,40
HDK	1 0	3 6	3 8	0 8	7 22	29 32,95
Σ	3 1 4	10 10 20	14 28 42	3 19 22	30 58 88	34,09 →
%	4,54	22,72	47,72	25,0	65,90	

A)

Tabla 23- Comparación de la anergia cutanea entre: **A)** Infectados **B)** No infectados

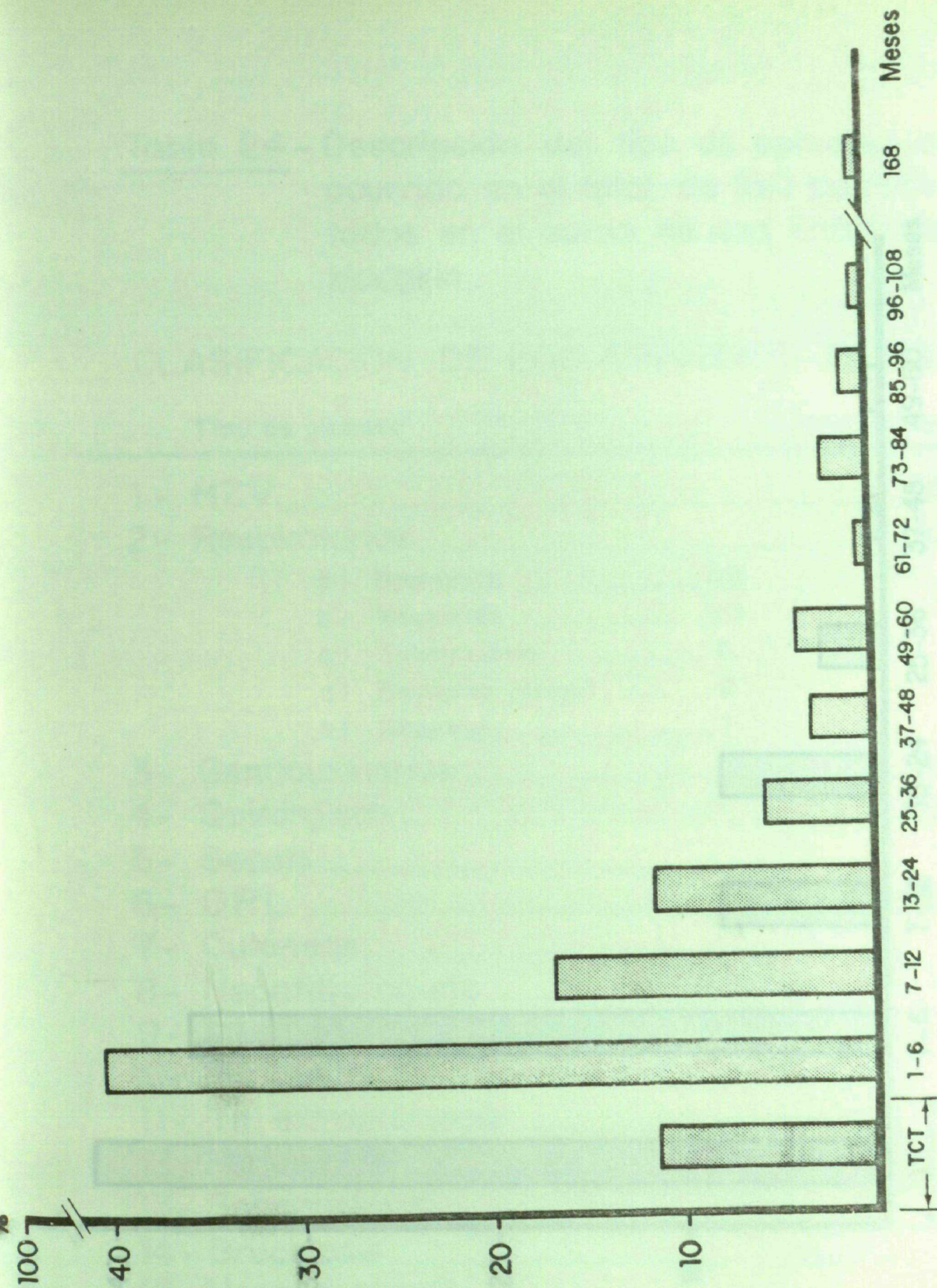


Fig. 24 - Distribución en el tiempo de 162 episodios infecciosos aparecidos durante o tras la administración de TCT.

Tabla 24 - Descripción del tipo de episodio infeccioso ocurrido en el total de pacientes tratados con QT todos en el curso de una recaída de Hodgkin.

CLASIFICACION DE LOS EPISODIOS

Tipo de proceso

1- HZV

2- Respiratorias

a) Bronquitis	25
b) Neumonía	20
c) Tuberculosis	5
d) Empiema pleural	2
e) Absceso	1

3- Genitourinarias

4- Quirúrgicas

5- Sepsis

6- ORL

7- Cutáneas

8- Hepatitis aguda

9- Meningoencefalitis

10- Peritonitis

11- Tb extrapulmonar

12- Pancarionia

13- Salmonelosis

14- Brucelosis

15- Herpes simple

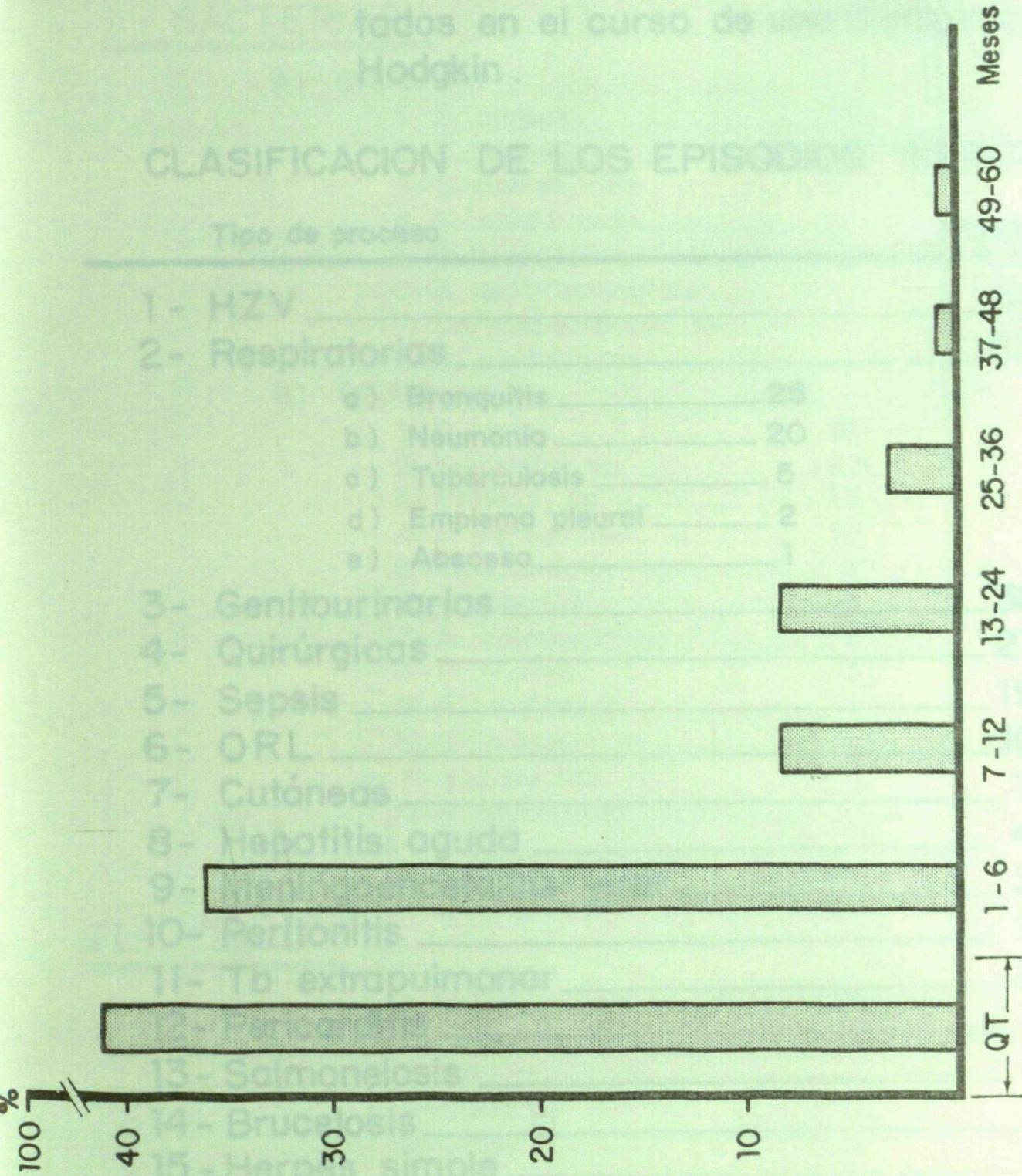


Fig. 25 - Distribución en el tiempo de 152 episodios infecciosos ocurridos durante o tras la administración de QT.

Tabla 25 - Clasificación de los agentes infecciosos del total de episodios

Tabla 24 - Descripción del tipo de episodio infeccioso ocurrido en el total de 160 pacientes infectados en el curso de una Enfermedad de Hodgkin.

CLASIFICACION DE LOS EPISODIOS INFECCIOSOS

Tipo de proceso	Nº casos	%
1 - HZV	85	34,83
2- Respiratorias	52	21,31
a) Bronquitis	25	
b) Neumonía	20	
c) Tuberculosis	5	
d) Empiema pleural	2	
e) Absceso	1	
3- Genitourinarias	38	15,57
4- Quirúrgicas	27	11,06
5- Sepsis	19	7,78
6- ORL	10	4,09
7- Cutáneas	7	2,86
8- Hepatitis aguda	4	1,63
9- Meningoencefalitis viral	3	1,22
10- Peritonitis	2	0,81
11- Tb extrapulmonar	2	0,81
12- Pericarditis	1	0,40
13- Salmonelosis	1	0,40
14- Brucelosis	1	0,40
15- Herpes simple	1	0,40

Total 244 episodios

Tabla 25 - Clasificación de los agentes infecciosos del total de episodios .

AGENTE	Nº	%
<u>I - BACTERIAS :</u>	170	63,19
A) GRAM + :	62	23,04
1- S. aureus	30	
2- S. faecalis	9	
3- S. pneumoniae	7	
4- S. epidermidis	6	
5- S. beta-hemolitico	5	
6- S. alfa-hemolitico	3	
7- Corynebacterium sp.	1	
8- C. perfringens	1	
B) GRAM - :	104	38,66
1- E. coli	39	
2- Klebsiella sp.	23	
3- Proteus sp.	13	
4- P. aeruginosa	13	
5- Enterobacter sp.	6	
6- A. faecalis	3	
7- A. calcoaceticus	2	
8- C. freundii	1	
9- B. melitensis	1	
10- Salmonella sp.	1	
11- Bacteroides sp.	1	
12- H. influenzae	1	
C) A.A.R. :	4	1,48
1- M. tuberculosis	4	
<u>II - VIRUS :</u>	92	34,20
1- HZV	85	
2- Hepatitis	4	
3- Herpes simple	1	
4- Cocksackie A	1	
5- Otros	1	
<u>III- HONGOS :</u>	7	2,60
1- C. albicans	7	

Total **269** agentes

Tabla 26 - Descripción del tipo de episodio infeccioso letal, ocurrido en 26 pacientes.

CLASIFICACION DE LOS PROCESOS INFECCIOSOS LETALES.

Tipo de proceso	Nº casos	%
1- Sepsis	18	69,23
2- Respiratorias	8	30,76
a) Neumonía	7	
b) Empiema pleural	1	
3- Meningoencefalitis viral	3	11,53
4- HZV	2	7,69
5- Peritonitis	2	7,69
6- Hepatitis	1	3,84

Total 26 episodios

Tabla 27 - Clasificación de los agentes infecciosos implicados en procesos letales .

AGENTE	Nº	%
<u>I - BACTERIAS :</u>	21	80,76
A) GRAM + :	9	34,61
1- S. aureus	2	
2- S. epidermidis	2	
3- S. pneumoniae	2	
4- S. faecalis	1	
5- S. beta-hemolitico	1	
6- C. perfringens	1	
B) GRAM - :	12	46,15
1- Klebsiella sp.	5	
2- E. coli	2	
3- Proteus sp.	2	
4- P. aeruginosa	1	
5- Enterobacter sp.	1	
6- A. calcoaceticus	1	
<u>II - VIRUS :</u>	4	15,38
1- HZV	2	
2- Otros	2	
<u>III - HONGOS :</u>	1	3,84
1- C. albicans	1	
<hr/>		
Total	26	agentes

B \ A	A					Σ	%
	I	II	III	IV			
PL	1 0	0	3 0	0 4	4 4	8	6,61
EN	1 0	6 0	1 5	1 6	9 11	20	16,52
CM	0 0	4 2	12 14	0 15	16 31	47	38,84
DL	0 0	7 4	1 5	0 3	8 12	20	16,52
C	0 0	1 0	0 4	1 1	2 5	7	5,78
HDK	1 0	1 2	0 10	0 5	2 17	19	15,70
Σ	3 0	19 8	17 38	2 34	41 80	→ 33,88	
N° PAC.	3	27	55	36			
N° IN.							
%	2,47	22,31	45,45	29,75	66,11		

121

Tabla 28 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de los 121 episodios infecciosos ocurridos en 81 pacientes esplenectomizados.

	I	II	III	IV	Nº INF.	Nº PAC.	Nº INF. PAC.
PL					8	5	1,6
EN					20	15	1,3
CM					47	31	1,5
DL					20	13	1,5
C					7	6	1,1
HDK					19	11	1,7
Nº INF.	3	27	55	36	121		
Nº PAC.	3	16	38	24		81	
Nº INF. PAC.	1,0	1,4	1,4	1,5			1,47

Tabla 29 - Nº de episodios infecciosos / paciente, considerados según variedad anatomopatológica y estadio clínico en enfermos esplenectomizados, afectados de Enfermedad de Hodgkin.

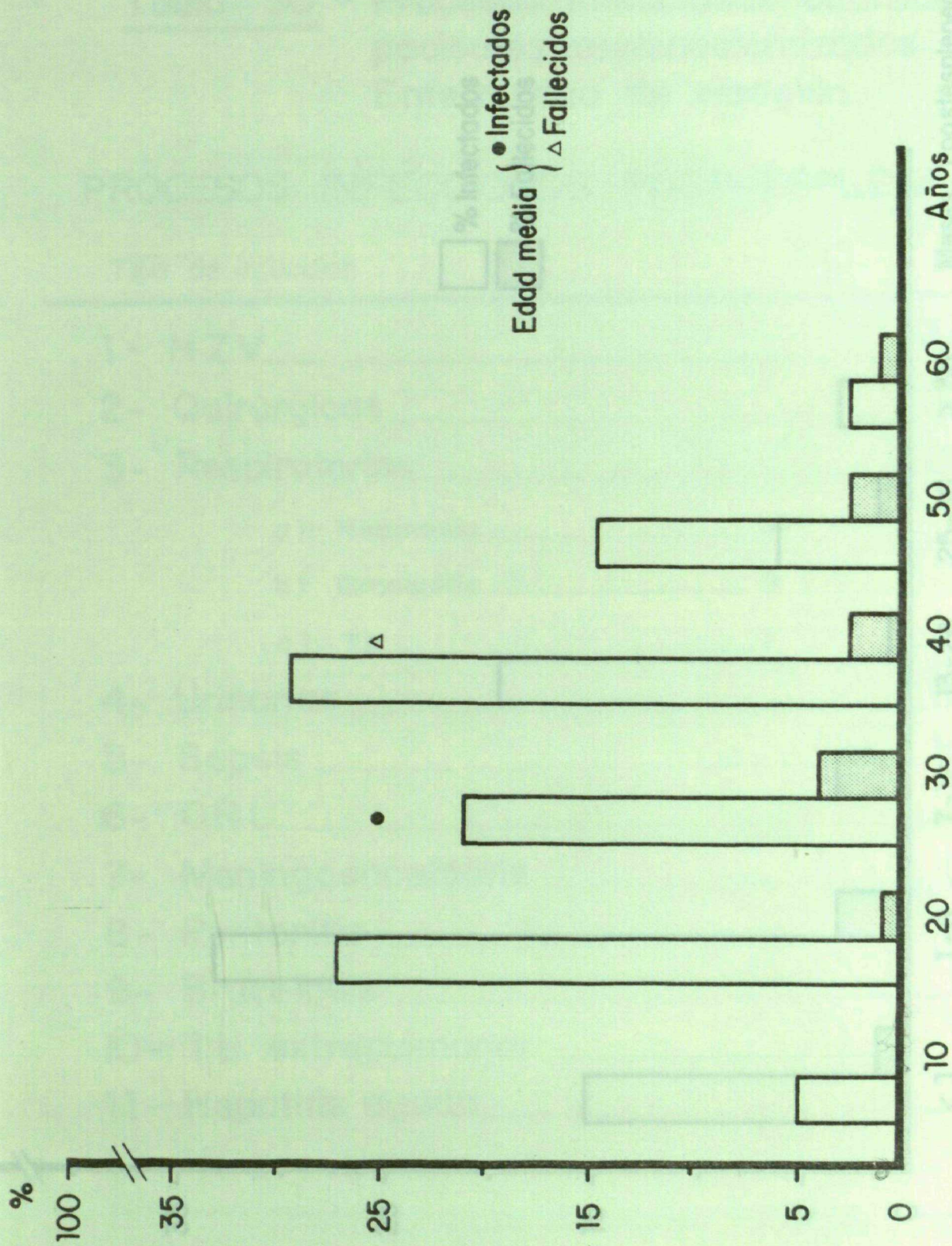


Fig. 26 - Distribución por décadas de la edad de aparición de la infección □, y su mortalidad ■, en pacientes esplenectomizados en el curso de una Enfermedad de Hodgkin.

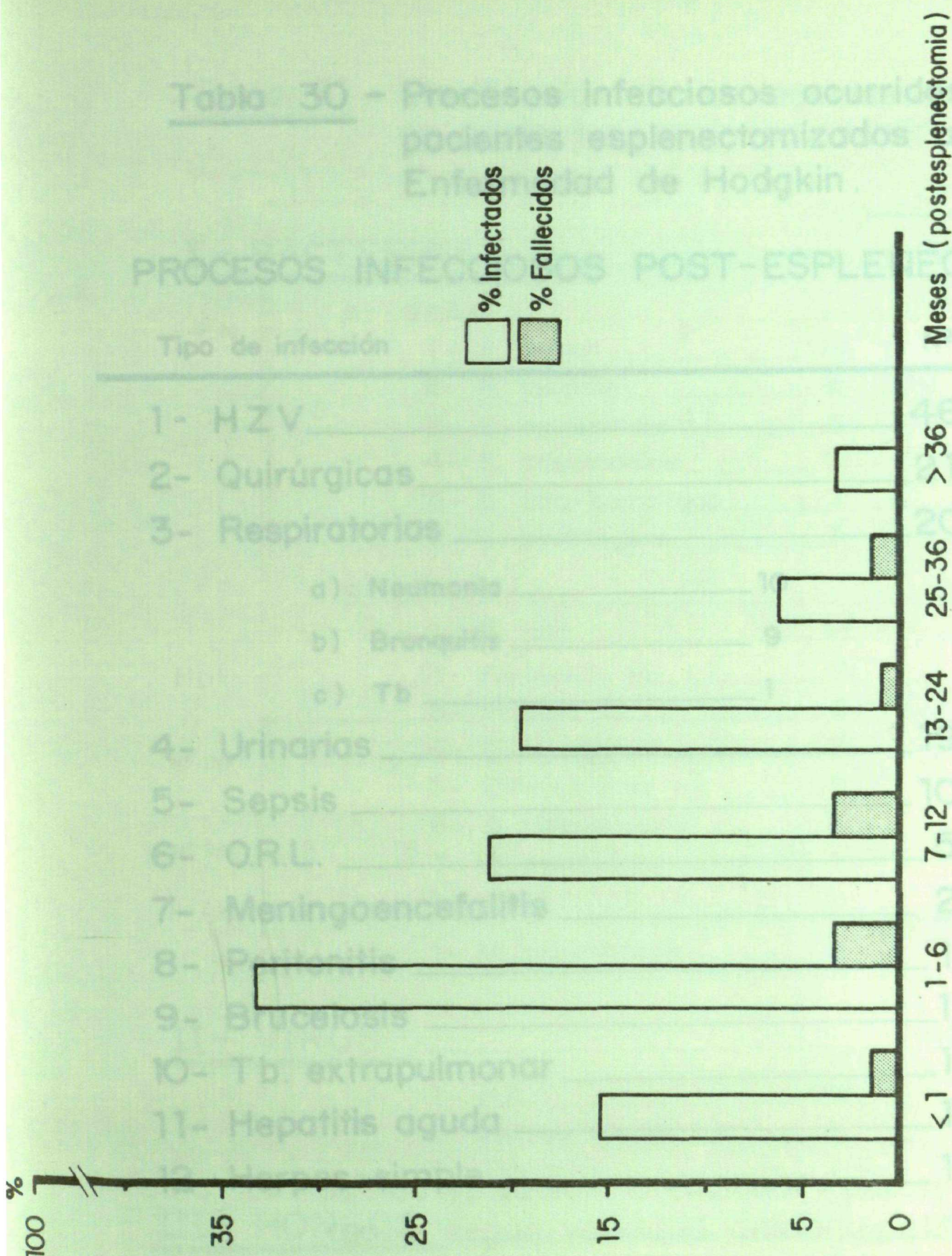




Fig. 27 - Tiempo transcurrido entre la esplenectomía y la aparición de la infección , y porcentaje de muertes atribuibles a la citada complicación .

Total 121

Tabla 30 - Procesos infecciosos ocurridos en 81 pacientes esplenectomizados afectados de Enfermedad de Hodgkin.

PROCESOS INFECCIOSOS POST-ESPLENECTOMIA.

Tipo de infección	Nº	%
1- HZV	46	38,01
2- Quirúrgicas	21	17,31
3- Respiratorias	20	16,52
a) Neumonía	10	
b) Bronquitis	9	
c) Tb	1	
4- Urinarias	19	15,70
5- Sepsis	10	8,26
6- O.R.L.	5	4,13
7- Meningoencefalitis	2	1,65
8- Peritonitis	1	0,82
9- Brucelosis	1	0,82
10- Tb. extrapulmonar	1	0,82
11- Hepatitis aguda	1	0,82
12- Herpes simple	1	0,82

Total 121 procesos

Tabla 31 - Clasificación de los agentes infecciosos en pacientes esplenectomizados.

	Nº	%
<u>I - BACTERIAS :</u>	85	62,04
A) GRAM + :	31	
1- S. aureus	19	
2- S. faecalis	4	
3- S. epidermidis	3	
4- S. pneumoniae	3	
5- S. alfa-hemolitico	1	
6- C. perfringens	1	
B) GRAM - :	52	
1- E. coli	18	
2- Klebsiella sp.	11	
3- Proteus sp.	8	
4- P. aeruginosa	7	
5- Enterobacter sp.	5	
6- A. calcoaceticus	2	
7- B. melitensis	1	
C) A.A.R. :	2	
1- M. tuberculosis	2	
<u>II- VIRUS :</u>	48	35,03
1- HZV	46	
2- Herpes simple	1	
3- Hepatitis	1	
<u>III- HONGOS :</u>	4	2,91
1- C. albicans	4	
Total <u>137</u> agentes		

Tabla 33 - Procesos infecciosos letales postesplenectomía

A \ B	I	II	III	IV	Σ	%
PL	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0
EN	0 0	0 0	1 0	0 0	1 0	1 7,69
CM	0 0	0 0	0 0	0 3	0 3	3 23,07
DL	0 0	0 0	0 1	0 1	0 2	2 15,38
C	0 0	0 0	0 1	1 1	1 2	3 23,07
HDK	0 0	0 1	0 2	0 1	0 4	4 30,76
Σ	0 0	0 1	1 4	1 6	2 11	→ 15,38
	0	1	5	7	↓	13
%	0	7,69	38,46	53,84	84,61	

Tabla 32 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de los enfermos esplenectomizados fallecidos a consecuencia de un proceso infeccioso en el curso de una Enfermedad de Hodgkin.

Total 13 casos

Tabla 33 - Procesos infecciosos letales postesplenectomía .

PROCESO	AGENTE	Nº Casos	%
<u>1 - Sepsis :</u>		10	76,92
	a) <i>S. pneumoniae</i> _____	1	
	b) <i>S. aureus</i> _____	1	
	c) <i>P. aeruginosa</i> _____	1	
	d) Desconocido _____	7	
<u>2- Respiratorias:</u>		4	30,76
	a) <i>Klebsiella</i> sp. _____	2	
	b) <i>S. aureus</i> _____	2	
	c) <i>A. calcoaceticus</i> _____	1	
	d) <i>E. coli</i> _____	1	
	e) <i>C. albicans</i> _____	1	
<u>3- HZV :</u>		2	15,38
	a) Diseminado _____	2	
<u>4- Postquirúrgico :</u>		1	7,69
	a) <i>Klebsiella</i> sp. _____	1	
	b) <i>S. faecalis</i> _____	1	
	c) <i>Enterobacter</i> sp. _____	1	
	d) <i>C. perfringens</i> _____	1	
<u>5 - Peritonitis :</u>		1	7,69
	a) <i>E. coli</i> _____	1	

Total 13 casos

Tabla 34 - Agentes implicados en infecciones letales en pacientes esplenectomizados .

	Nº	%
<u>I - BACTERIAS:</u>	14	82,35
A) GRAM +:	6	
1- S. aureus	2	
2- S. epidermidis	1	
3- S. pneumoniae	1	
4- S. faecalis	1	
5- C. perfringens	1	
B) GRAM -:	8	
1- Klebsiella sp.	3	
2- E. coli	2	
3- P. aeruginosa	1	
4- Enterobacter sp.	1	
5- A. calcoaceticus	1	
<u>II - VIRUS:</u>	2	11,76
1- HZV	2	
<u>III - HONGOS:</u>	1	5,88
1- C. albicans	1	

Total 17 agentes

A \ B						Σ	Nº INF.	%
	I	II	III	IV				
PL	0	0	0	0	0	0	2	1,62
EN	0	5	0	0	5	8	6,50	
CM	3	0	2	0	5	20	16,26	
DL	0	1	0	5	6	19	15,44	
C	0	0	1	0	1	2	1,62	
HDK	0	4	7	0	11	72	58,53	
Σ	3	10	10	5	28	→ 22,76		
Nº PAC.	3	12	42	38	95	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">123</div>		
Nº INF.	6	22	52	43				
%	4,87	17,88	42,27	34,95	77,23			

Tabla 35 - Distribución, en valor absoluto y porcentual según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de los procesos infecciosos acaecidos en pacientes no esplenectomizados afectados de Enfermedad de Hodgkin.

	I	II	III	IV	Nº INF.	Nº PAC.	Nº INF. / PAC.
PL					2	1	2,0
EN					8	7	1,1
CM					20	14	1,4
DL					19	11	1,7
C					2	2	1,0
HDK					72	54	1,3
Nº INF.	6	22	52	43	123		
Nº PAC.	4	16	38	31		89	
Nº INF. / PAC.	1,5	1,3	1,3	1,3			1,38

Tabla 36 - Numero de episodios infecciosos / paciente, considerados según variedad anatomopatológica y estadio clínico en enfermos no esplenectomizados afectados de Enfermedad de Hodgkin.

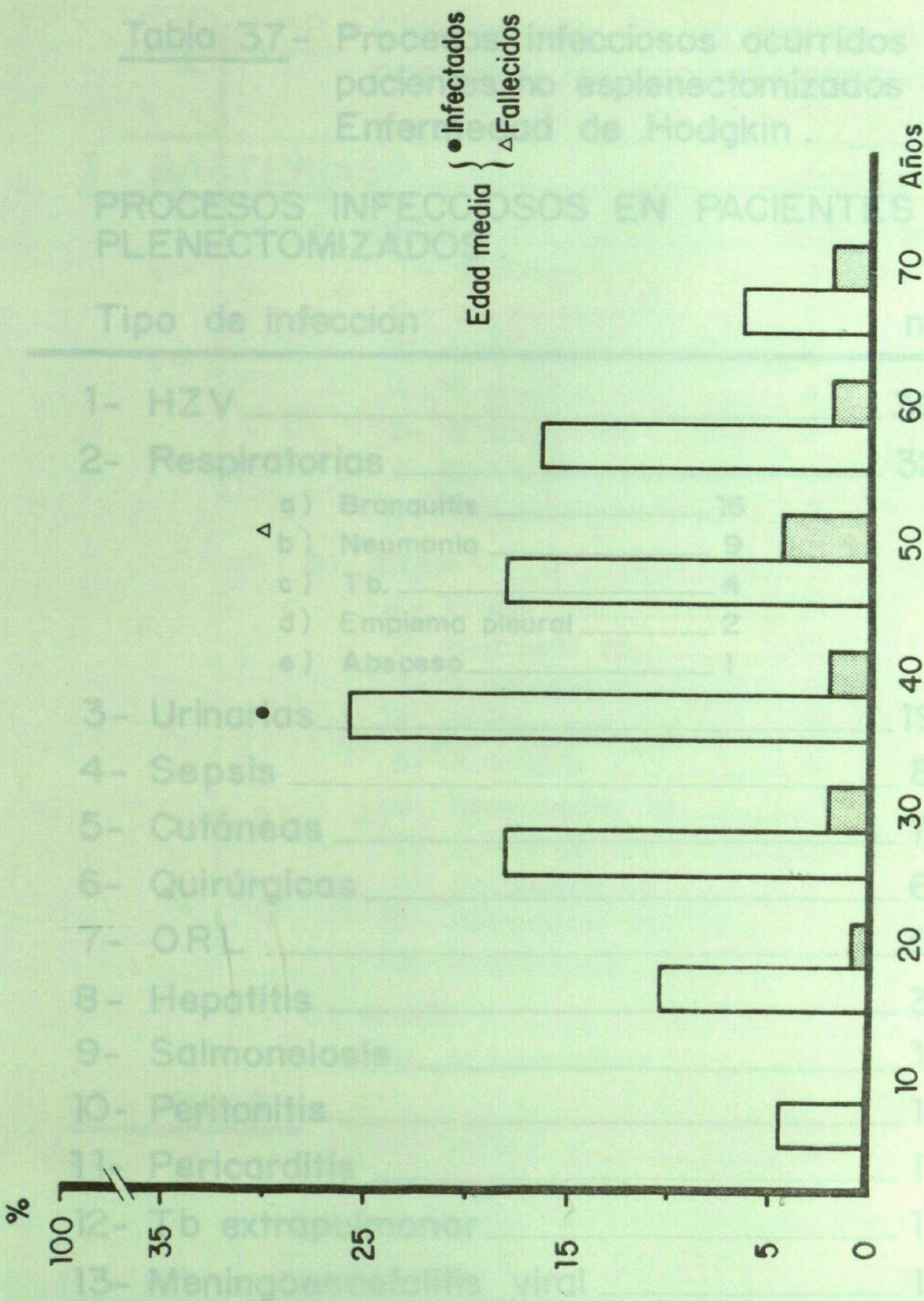


Fig. 28 - Distribución por décadas de la edad de aparición del episodio infeccioso \square , y su mortalidad \blacksquare en pacientes no esplenectomizados afectados de Enfermedad de Hodgkin.

Tabla 37- Procesos infecciosos ocurridos en 89 pacientes no esplenectomizados afectados de Enfermedad de Hodgkin.

**PROCESOS INFECCIOSOS EN PACIENTES NO ES-
PLENECTOMIZADOS.**

Tipo de infección	nº	%
1- HZV	39	31,70
2- Respiratorias	32	26,01
a) Bronquitis	16	
b) Neumonía	9	
c) Tb.	4	
d) Empiema pleural	2	
e) Absceso	1	
3- Urinarias	19	15,44
4- Sepsis	8	6,50
5- Cutáneas	7	5,69
6- Quirúrgicas	6	4,87
7- ORL	5	4,06
8- Hepatitis	3	2,43
9- Salmonelosis	1	0,81
10- Peritonitis	1	0,81
11- Pericarditis	1	0,81
12- Tb extrapulmonar	1	0,81
13- Meningoencefalitis viral	1	0,81

Total 131 agentes

Tabla 38 - Clasificación de los agentes infecciosos en pacientes no esplenectomizados.

	Nº	%
<u>I - BACTERIAS :</u>	85	64,88
A) GRAM + :	31	
1- S. aureus	11	
2- S. beta-hemolico	5	
3- S. faecalis	5	
4- S. pneumoniae	4	
5- S. epidermidis	3	
6- S. alfa-hemolitico	2	
7- Corynebacterium sp.	1	
B) GRAM - :	52	
1- E. coli	21	
2- Klebsiella sp.	12	
3- P. aeruginosa	6	
4- Proteus sp.	5	
5- A. faecalis	3	
6- Enterobacter sp.	1	
7- C. freundii	1	
8- Salmonella sp.	1	
9- Bacteroides sp.	1	
10- H. influenzae	1	
C) A.A.R. :	2	
1- M. tuberculosis	2	
<u>II- VIRUS :</u>	43	32,82
1- HZV	39	
2- Hepatitis	3	
3- Otros	1	
<u>III- HONGOS :</u>	3	2,29
1- C. albicans	3	
Total		131
		agentes

A \ B	A						
	I	II	III	IV	Σ	%	
PL	0	0	1	0	1	1	7,69
EN	0	1	0	0	1	1	7,69
CM	0	0	3	0	3	3	23,07
DL	0	0	0	1	1	1	7,69
C	0	0	0	0	0	0	0
HDK	1	1	2	3	7	7	53,84
Σ	1	1	6	4	12	1	7,69
	1	2	6	4			
%	7,69	15,38	46,15	30,76	92,30		

Tabla 39 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de los enfermos no esplenectomizados fallecidos a consecuencia de un proceso infeccioso en el curso de una Enfermedad de Hodgkin.

Tabla 40 - Procesos infecciosos letales en pacientes no esplenectomizados.

PROCESO	AGENTE	Nº CASOS	%
1º Sepsis :		8	61,53
	a) Proteus sp. _____	1	
	b) E. coli _____	1	
	c) Desconocido _____	6	
2º Respiratorias :		3	23,07
	a) S. beta-hemolítico _____	1	
	b) S. pneumoniae _____	1	
	c) Klebsiella sp. _____	1	
3º Empiema pleural y pericarditis :		1	7,69
	a) Klebsiella sp. _____	1	
	b) Proteus sp. _____	1	
4º Meningoencefalitis viral :		1	7,69
5º Hepatitis aguda fulminante :		1	7,69
		<hr/> <hr/>	
		Total 13 casos	

Tabla 41 - Agentes implicados en infecciones letales en pacientes no esplenectomizados

	Nº	%
I) BACTERIAS:	7	77,77
1- Abscesos A) GRAM + :	2	3 casos
1º S. pneumoniae	1	"
2º S. beta-hemolítico	1	"
3- Erisipela B) GRAM - :	5	"
1º Klebsiella sp.	2	"
2º Proteus sp.	2	"
3º E. coli	1	"
5- Antrax		
II) VIRUS:	2	22,23
Total	9	agentes

Tabla 42 - Clasificación de 7 episodios de infección cutánea .

I- BACTERIAS:

A) GRAM +

INFECCIONES CUTANEAS

1- Absceso subcutáneo _____ 3 casos

2- Erisipela _____ "

3- Blefaritis _____ "

4- Piodermitis _____ "

5- Antrax _____ "

Tabla 43 - Clasificación de los agentes causales y tipo de proceso en infecciones ORL.

I - BACTERIAS :

A) GRAM + :

1º S. alfa - hemolítico _____ 1

2º S. epidermidis _____ 1

3º S. faecalis _____ 1

B) GRAM - :

1º P. aeruginosa _____ 1

2º Enterobacter sp. _____ 1

II - VIRUS :

1º Cocksackie A _____ 1

III - HONGOS :

1º C. albicans _____ 3

Tipo de proceso :

1º Muguet _____ 3

5º Sinusitis _____ 1

2º Faringitis _____ 2

6º Herpangina _____ 1

3º Absceso _____ 1

7º Laringitis _____ 1

4º Flemón _____ 1

A \ B							Σ	%
	I	II	III	IV				
PL	0	0	0	0	0	1	1	5,26
	0	0	1	0	1			
EN	0	1	0	0	1	2	2	10,52
	0	0	1	0	1			
CM	0	0	0	0	0	5	5	26,31
	0	0	2	3	5			
DL	0	0	0	0	0	4	4	21,05
	0	0	1	3	4			
C	0	0	0	0	0	2	2	10,52
	0	0	1	1	2			
HDK	0	0	0	0	0	5	5	26,31
	0	1	2	2	5			
Σ	0	1	8	9	18	1	19	5,26
	0	2	8	9				
%	0	10,52	42,10	47,36	94,73			

Tabla 44 - Distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de 19 pacientes que sufrieron una sepsis.

Tabla 45- Pacientes que presentaron Sepsis

Nº caso	E	S	A.P.	Est.	Igs.	Neutro- penia	Anemia	Esplenectomía	TCT	QT	Origen probable	Germen	HC	Evolución
319	47	V	P.L.	III.B	—	no	—	no	no	1 mes	?	?	Negativo	Shock y muerte
41	28	H	E.N.	II.A	—	70	si	no	3 meses	1 "	?	?	Negativo	Shock y muerte
184	48	V	C.M.	III.B	1,53	no	si	no	108 "	12 "	?	?	Negativo	Shock y muerte
320	63	V	C.M.	III.B	—	no	—	no	1 "	durante	?	?	Negativo	Shock y muerte
120	35	V	C.M.	IV.B	0,75	no	no	7 meses	1 "	1 mes	?	S. epidermidis	S. epidermidis	Coma hepát. y muerte
164	47	H	C.M.	IV.B	1,92	no	si	6 "	2 "	7 "	Pulmonar	S. aureus E. coli Klebsiella sp. C. albicans	Negativo	Shock y muerte
307	22	V	D.L.	III.B	1,05	no	si	32 meses	4 meses	durante	?	?	Negativo	Shock y muerte
2	47	V	D.L.	IV.B	0,70	no	si	no	no	durante	?	?	S. aureus S. pneumoniae	Curo'
212	20	V	C.	III.B	1,23	912	no	4 meses	2 meses	1 mes	Faringeo	Enterobacter sp. P. aeruginosa	P. aeruginosa	Shock y muerte
284	26	V	C.	IV.B	—	no	si	6 días	no	no	?	?	Negativo	Shock y muerte
17	24	H	HDK	III.B	1,40	no	si	3 meses	50 meses	7 días	?	?	S. pneumoniae	Shock y muerte
47	45	V	HDK	III.B	1,84	no	—	no	3 "	4 meses	?	?	Negativo	Shock y muerte
278	52	V	HDK	IV.B	2,36	no	si	no	24 "	no	?	?	Negativo	Shock y muerte
389	45	V	HDK	IV.B	1,20	no	si	no	9 "	4 días	Urinario	E. coli Proteus sp.	Negativo	Shock y muerte
SHOCK SEPTICO COMO SITUACION TERMINAL DE OTRA INFECCION														
289	23	V	E.N.	III.B	0,57	no	si	20 días	no	no	Peritonitis	Klebsiella sp. Enterobacter sp. S. faecalis C. perfringens	Negativo	Shock y muerte
260	26	V	C.M.	IV.B	0,57	no	si	14 meses	no	durante	Neumonía	A. calcoaceticus	Negativo	Shock y muerte
46	41	V	D.L.	IV.B	—	no	—	29 "	8 meses	durante	Neumonía	S. aureus	Negativo	Shock y muerte
326	29	H	D.L.	IV.B	0,80	840	si	no	no	durante	Neumonía	Klebsiella sp.	Negativo	Shock y muerte
166	46	H	HDK	II.B	0,78	no	—	7 meses	6 meses	no	Peritonitis	E. coli	Negativo	Shock y muerte

Tabla 46 - Analisis de la sepsis .

Origen mas probable :

1- Pulmonar	_____	4 casos
2- Peritoneal	_____	2 "
3- Urinario	_____	1 "
4- ORL	_____	1 "
5- Desconocido	_____	11 "

HEMOCULTIVO + : _____ 4 casos

A) Bacterias GRAM + : _____ 4

1- *S. pneumoniae* _____ 2

2- *S. aureus* _____ 1

3- *S. epidermidis* _____ 1

B) Bacterias GRAM - : _____ 1

1- *P. aeruginosa* _____ 1

HEMOCULTIVO - : _____ 15 casos

Germen es mas probablemente imbricados :

I - BACTERIAS :

A) GRAM + :

1- *S. aureus* _____ 2

2- *S. faecalis* _____ 1

3- *C. perfringens* _____ 1

B) GRAM - :

1- *Klebsiella* sp. _____ 3

2- *E. coli* _____ 3

3- *Enterobacter* sp. _____ 1

4- *Proteus* sp. _____ 1

5- *A. calcoaceticus* _____ 1

II - HONGOS :

1- *C. albicans* _____ 1

Tabla 47 - Agentes causales de infecciones genitourinarias .

I - BACTERIAS : _____ 50 _____ 98,03

A) GRAM + : _____ 8 _____ 15,68

1º S. faecalis _____ 6

2º S. aureus _____ 1

3º S. epidermidis _____ 1

B) GRAM - : _____ 42 _____ 82,35

1º E. coli _____ 25

2º Klebsiella sp. _____ 6

3º Proteus sp. _____ 6

4º P. aeruginosa _____ 4

5º A. faecalis _____ 1

II - HONGOS : _____ 1 _____ 1,96

1º C. albicans _____ 1

Total 51 agentes

Tabla 48 - Agentes causales de infecciones respiratorias .

	Nº	%
<u>I - BACTERIAS :</u>	62	95,38
A) GRAM + :	21	32,30
1- S. aureus	6	
2- S. beta-hemolitico	5	
3- S. pneumoniae	5	
4- S. epidermidis	2	
5- S. alfa-hemolitico	2	
6- Corynebacterium sp.	1	
B) GRAM - :	39	60,00
1- Klebsiella sp.	15	
2- E. coli	8	
3- Enterobacter sp.	4	
4- P.aeruginosa	4	
5- A. faecalis	2	
6- Proteus sp.	2	
7- A. calcoaceticus	2	
8- C. freundii	1	
9- H. influenzae	1	
C) A. A. R. :	2	3,07
1- M. tuberculosis	2	
<u>II - VIRUS :</u>	1	1,53
1- HZV	1	
<u>III - HONGOS :</u>	2	3,07
1- C. albicans	2	

Total 65 agentes

B \ A	A					
	I	II	III	IV	Σ	%
PL	0	0	0	0	0	0
EN	0	1	0	0	1	10,00
CM	0	1	0	0	1	30,00
DL	0	0	0	1	1	15,00
C	0	0	0	0	0	0
HDK	0	2	0	0	2	45,00
Σ	0	4	0	1	5	25,00
	0	1	4	10	15	
	0	5	4	11		
%	0	25,00	20,00	55,00	75,00	

Tabla 49 - Distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de los pacientes que presentaron una infección respiratoria grave.

Tabla 50 - Infecciones respiratorias graves .

PROCESO	Nº CASOS	AGENTES
1 - Neumonía	19	S. pneumoniae 2 S. beta - hemolítico 2 S. aureus 2 Klebsiella sp. 4 E. coli 1 P. aeruginosa 1 A. calcoaceticus 1
2 - Empiema pleural	2	S. alfa - hemolítico 1 Klebsiella sp. 1 Proteus sp. 1
3 - Absceso pulmonar	1	S. alfa - hemolítico 1 S. pneumoniae 1

Tabla 51 - Agentes causales de infecciones respiratorias graves.

	Nº	%
<u>I - BACTERIAS :</u>	18	100,00
A) GRAM + :	9	50,00
1- S. pneumoniae	3	
2- S. beta-hemolítico	2	
3- S. alfa-hemolítico	2	
4- S. epidermidis	2	
B) GRAM - :	9	50,00
1- Klebsiella sp.	5	
2- E. coli	1	
3- P. aeruginosa	1	
4- A. calcoaceticus	1	
5- Proteus sp.	1	
<u>En procesos letales</u>		
A) GRAM - :	3	37,50
1- S. pneumoniae	1	
2- S. beta-hemolítico	1	
3- S. aureus	1	
B) GRAM - :	5	62,50
1- Klebsiella sp.	3	
2- Proteus sp.	1	
3- A. calcoaceticus	1	

B \ A	A					
	I	II	III	IV	Σ	%
PL	0	0	0	0	0	14,28
EN	0	0	0	0	0	0
CM	0	1	0	0	1	14,28
DL	0	0	0	0	0	14,28
C	0	0	0	0	0	0
HDK	0	0	1	3	4	57,14
Σ	0	1	1	5	6	14,28
	0	1	1	5	7	
%	0	14,28	14,28	71,42	85,71	

Tabla 52 - Distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de los pacientes en los que se aisló un *S. pneumoniae* en el curso de de distintos procesos infecciosos.

Tabla 53 - Infecciones por S. pneumoniae .

Nº caso	E	S	A.P.	Est.	Igs.	Neutropenia	Anergia	Esplenectomía	TCT	QT	Proceso	Germen asociado	Evolución
332	37	V	P.L.	IV.B	0,51	no	—	29 meses	no	14 meses	Bronquitis	—	Curó
255	32	V	C.M.	II.A	—	no	no	3 días	no	no	Neumonía	—	Curó
2	47	V	D.L.	IV.B	0,70	no	si	no	no	durante	Sepsis	S. epidermidis	Curó
17	24	H	HDK	III.B	1,40	no	si	3 meses	50 meses	7 días	Sepsis	—	Shock y muerte
8	42	V	HDK	IV.B	1,70	no	si	no	no	durante	Bronquitis	E. coli Enterobacter sp.	Curó
19	51	H	HDK	IV.B	1,60	no	—	no	36 meses	durante	Absceso pulmonar	S. alfa-hemolítico	Múltiples abscesos
296	40	V	HDK	IV.B	1,29	no	—	no	no	1 mes	Neumonía	S. beta-hemolítico	Insuficiencia cardiopulmonar y muerte

Tabla 54 - Procesos originados por *S. pneumoniae* y bacterias asociadas .

I - PROCESOS : _____ **7** _____

- 1- Neumonia _____ 2
- 2- Bronquitis aguda _____ 2
- 3- Sepsis _____ 2
- 4- Absceso pulmonar _____ 1

II - BACTERIAS AISLADAS : _____ **12** _____

A) GRAM + :

- 1- *S. pneumoniae* _____ 7
- 2- *S. alfa-hemolitico* _____ 1
- 3- *S. aureus* _____ 1
- 4- *S. beta-hemolitico* _____ 1

A) GRAM - :

- 1- *E. coli* _____ 1
- 2- *Enterobacter sp.* _____ 1

III - PROCESOS LETALES : _____ **3** _____

- 1- Neumonia _____ 1
- 2- Sepsis _____ 1
- 3- Absceso pulmonar _____ 1

IV - BACTERIAS EN PROCESOS LETALES : _____ **4** _____

- 1- *S. pneumoniae* _____ 3
- 2- *S. alfa-hemolitico* _____ 1

Tabla 55 - Distribución absoluta y porcentual, según la etiología, estadio clínico y sintomatología de los pacientes que sufrieron una infección tuberculosa en el curso de la Enfermedad de Hodgkin .

B \ A	A					Σ	%
	I	II	III	IV			
PL	0 0	0 0	0 1	0 0	0 1	1	14,28
EN	0 0	0 2	0 0	0 0	0 2	2	28,57
CM	0 1	0 0	0 0	0 0	0 1	1	14,28
DL	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1	1	14,28
C	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0	0
HDK	0 0	0 0	0 1	0 1	0 2	2	28,57
Σ	1 0	2 0	1 1	1 1	5 2	5	71,48
	1	2	2	2	2	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">7</div>	
%	14,28	28,57	28,57	28,57	28,57		

Tabla 55 - Distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología de los pacientes que sufrieron una infección tuberculosa en el curso de la Enfermedad de Hodgkin.

Tabla 56 - Analisis de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin que sufrieron una infección tuberculosa .

Nº caso	E	S	A.P.	Est.	Anergia	Antecedentes de Tb.	Esplenectomía	TCT	QT	Localización	Aislamiento	Evolución
257	11	V	P.L.	III.A	no	no	17 meses	9 meses	3 meses	Pulmonar	Jugo gastrico	Curó
327	34	H	E.N.	II.A	no	no	10 meses	7 meses	4 meses	Ganglionar	Granulomas	Curó
336	38	H	E.N.	II.A	no	no	no	no	no	Ganglionar y hepática	Granulomas	Curó
65	67	H	C.M.	I.A	no	Pulmonar	no	3 meses	no	Pulmonar	No se aisló	Curó
269	53	V	D.L.	IV.A	si	Pulmonar	no	no	1 mes	Pulmonar	Espuito	Curó
293	62	V	HDK	III.B	si	Pulmonar	no	no	1 mes	Pulmonar	No se aisló	Se desconoce
8	42	V	HDK	IV.B	si	no	no	no	2 meses	Pulmonar	No se aisló	Se desconoce

B \ A						
	I	II	III	IV	Σ	%
PL	0 0	0 0	1 0	0 1	1 1	2 2,35
EN	1 0	3 0	1 4	1 4	6 8	14 16,47
CM	0 1	1 2	10 10	0 3	11 16	27 31,76
DL	0 0	0 2	1 6	0 0	1 8	9 10,58
C	0 0	1 0	0 1	1 0	2 1	3 3,52
HDK	0 0	2 4	5 9	0 10	7 23	30 35,29
Σ	1 1 2	7 8 15	18 30 48	2 18 20	28 57	32,94
%	2,35	17,64	56,47	23,52	67,05	

Tabla 57 - Distribución, en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de los episodios infecciosos por HZV ocurridos en 79 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

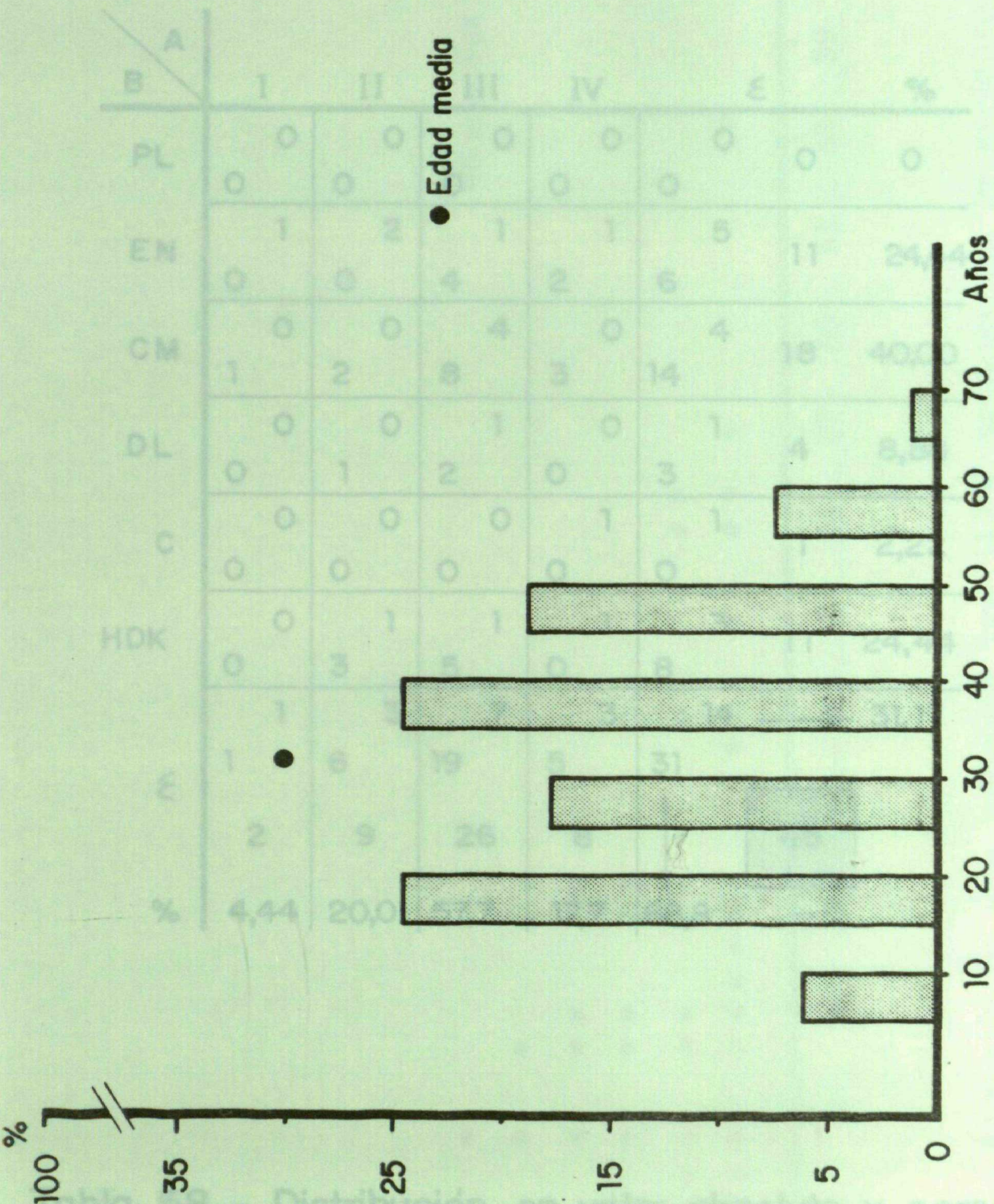


Fig. 29 - Distribución por décadas de los 79 pacientes que sufrieron infecciones por HZV.

B \ A	A						
	I	II	III	IV	Σ		%
PL	0	0	0	0	0	0	0
EN	1	2	1	1	5	11	24,44
CM	0	0	4	0	4	18	40,00
DL	0	0	1	0	1	4	8,88
C	0	0	0	1	1	1	2,22
HDK	0	1	1	1	3	11	24,44
	1	3	7	3	14	→	31,11
Σ	1	6	19	5	31		
	2	9	26	8			
%	4,44	20,0	57,7	17,7	68,8		

45

Tabla 58 - Distribución en valor absoluto y porcentual, según variedad anatomopatológica, estadio clínico y sintomatología, de 45 pacientes anérgicos que presentaron una infección por HZV.

Esplenectomía

46 episodios

Meses

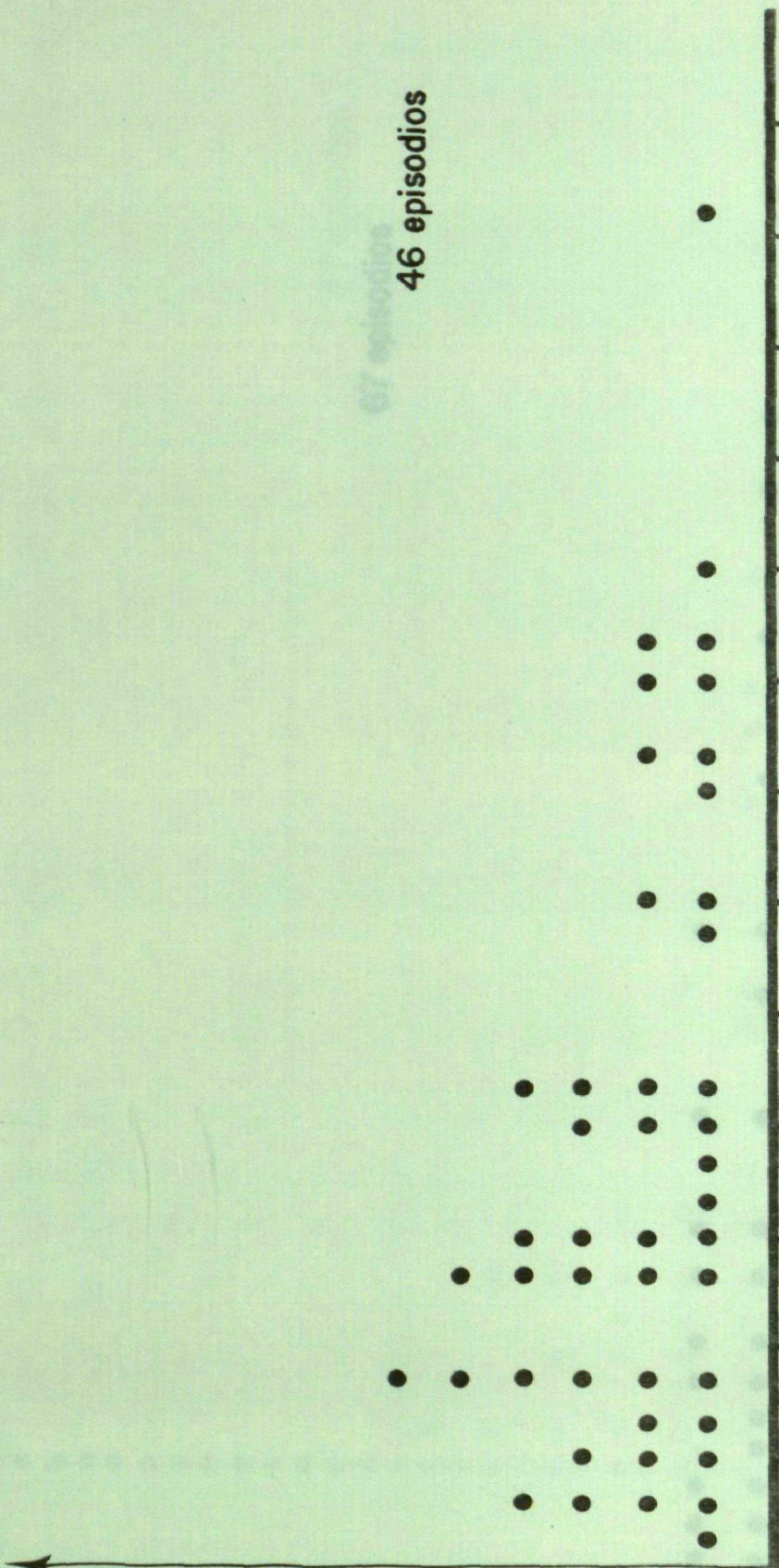


Fig. 30 - Aparición de una infección por HZV después de la esplenectomía en pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

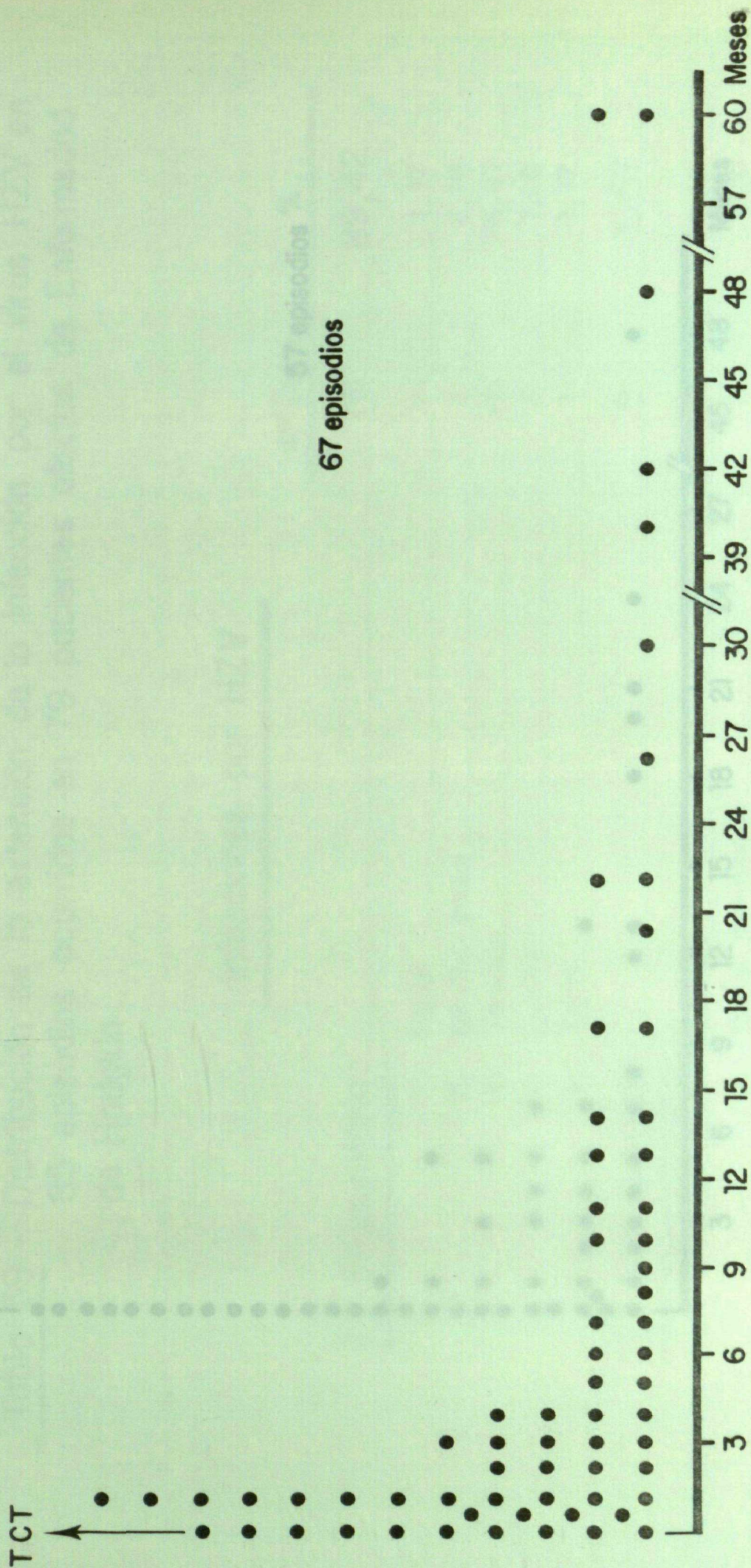


Fig. 31 - Aparición de una infección por HZV con relación a la administración de TCT en pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

QT

Infecciones por HZV

Nº C %

57 episodios

I Segmentario:

76 89,42

1- Facial

1 1,17

2- Cárvido - dorsal

3 3,52

3- Torácico

65 76,47

4- Lumbal

6 7,05

5- Sacro

1 1,17

II 9 10,57

Meses

Fig. 32 - Aparición de una infección por HZV con relación a la administración de QT en pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

Tabla 59 - Distribución de la extensión de la infección por el virus HZV en 85 episodios ocurridos en 79 pacientes afectados de Enfermedad de Hodgkin.

Infecciones por HZV

	Nº Casos	%
<u>I) Segmentario:</u>	<u>76</u>	<u>89,42</u>
1- Facial	1	1,17
2- Cérvico-dorsal	3	3,52
3- Torácico	65	76,47
4- Lumbar	6	7,05
5- Sacro	1	1,17
<u>II) Generalizado:</u>	<u>9</u>	<u>10,57</u>
1- Varicela	3	3,52
2- Zóster diseminado	6	7,05
a) Cutáneo	4	
b) Cutáneo y visceral	2	
- Afectación SNC	2	
- Id. pulmonar	1	
- Id. intestinal	1	

Total 85 episodios

Tabla 60 - Recurrencia del HZV.

Nº caso	E	S	A.P.	Est.	Anergla	Esplenec- tómia	TCT	QT	Extensión	Evolución
222	27	H	E.N.	III.B IV.B	si	no 18 meses	13 meses 14 "	no durante	L1 - L3 L1 - L3	Curó 34 meses más tarde No curó Murió en unos días por progre- sión del linfoma.
224	4	V	E.N.	IV.B IV.B	si	no 24 meses	no 7 meses	no durante	Varicela C8 - D1	Curó 60 meses más tarde Curó 69 meses después está en remisión
243	5	V	C.M.	III.A III.A	si	no 4 meses	no 1 mes	no 2 meses	Varicela Intercoastal	Curó 5 meses más tarde Curó Muerte súbita a los 10 meses
231	16	V	HDK	II.B II.B	si	no 2 meses	no 1 mes	durante 3 meses	C8 - D1 Lumbar	Curó A los 3 meses Curó 62 meses después está en remisión
53	50	H	HDK	III.B III.B	no	no 13 meses	3 meses 2 meses	no 5 meses	Intercoastal Intercoastal	Curó 17 meses más tarde Curó Murió a los 23 meses; no consta causa
83	31	H	HDK	IV.B IV.B	-	12 meses 22 "	48 meses 1 "	48 meses 1 "	Intercoastal Intercoastal	Curó 10 meses más tarde No curó Murió en unos días, en Aplasia Medular

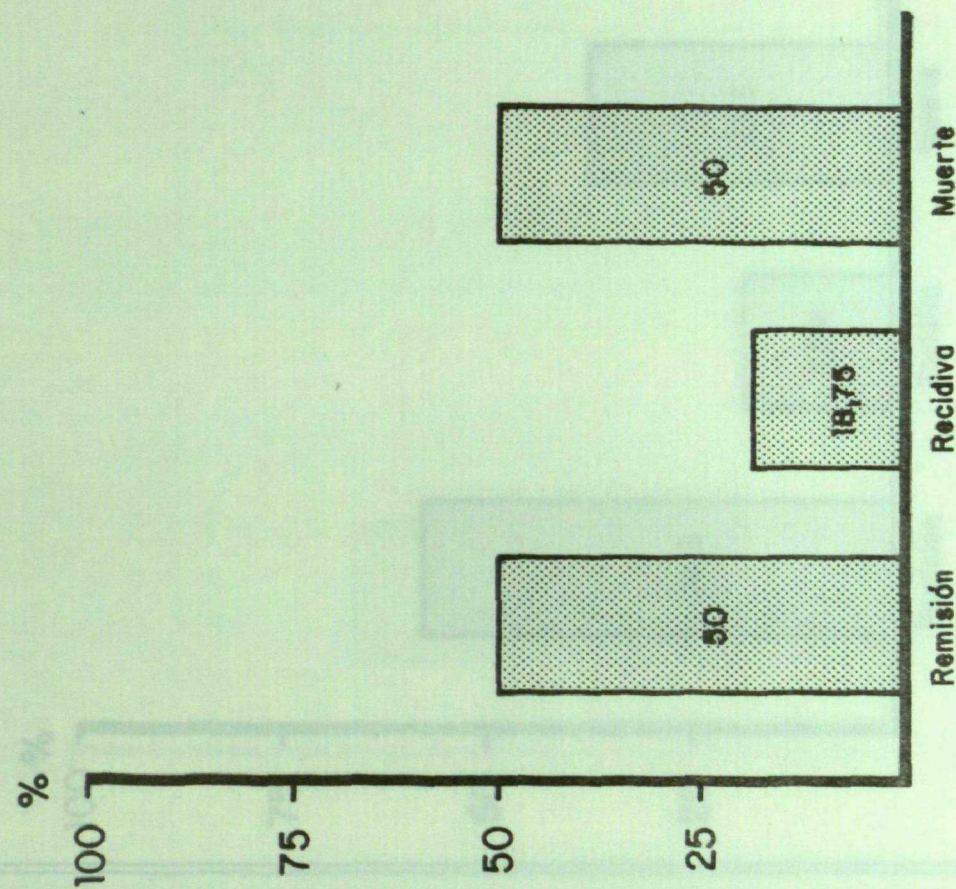
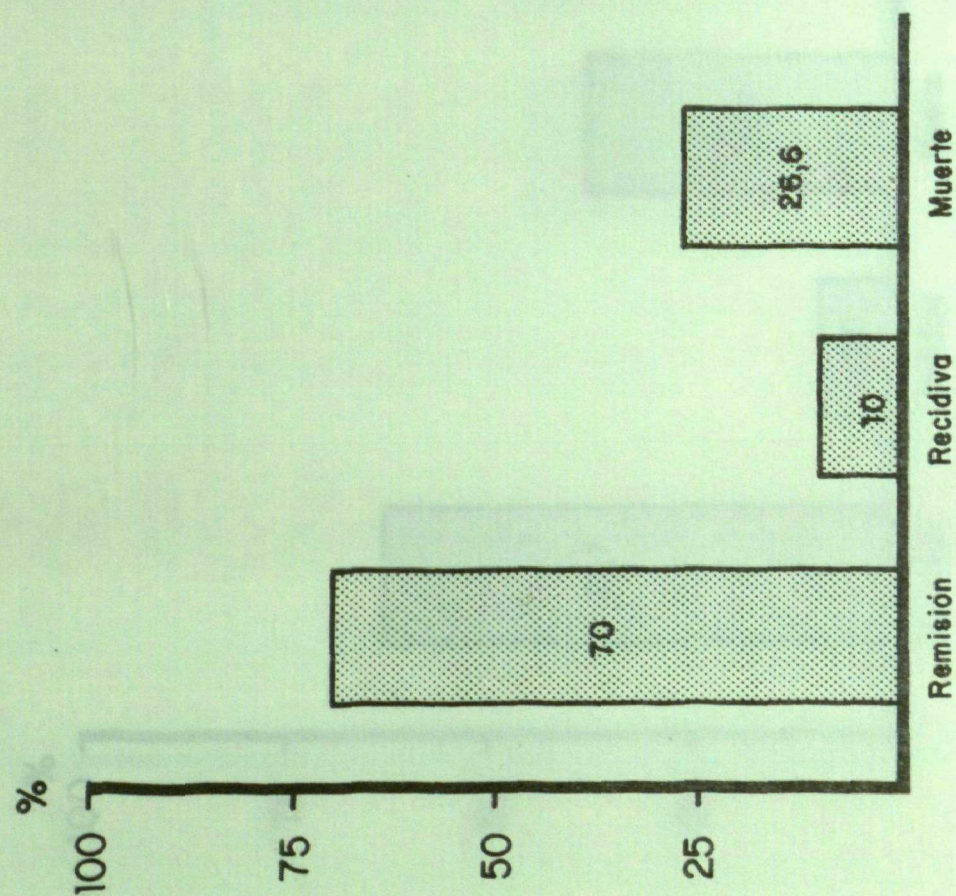
Tabla 61 - Complicaciones del HZV.

I - Generalización :

Nº caso	E	S	A. P.	Est.	Anergia	Esplenectomía	TCT	QT	Extensión	Evolución HZV	Evolución de la Enfermedad de Hodgkin
252	13	V	C.M.	III.B	si	9 meses	durante	durante	Cutánea	Curó	En remisión a los 12 meses.
180	31	V	C.M.	IV.A	si	2 meses	1 mes	no	Cutánea, pulmonar y meningoencefál.	No curó. Murió en coma unos días.	
343	47	V	D.L.	III.B	—	21 meses	13 meses	1 mes	Cutánea	Curó	Murió a los 23 meses No precisa causa
147	39	V	HDK	III.B	si	8 meses	26 meses	1 mes	Cutánea, intestinal y meningoencefálica	No curó. Murió en coma al cabo de unos días.	
50	29	V	HDK	IV.B	—	no	6 meses	1 mes	Cutánea	Curó	Murió a los 3 meses No precisa causa
58	39	V	HDK	IV.B	no	no	4 meses	7 meses	Cutánea	Curó	Murió a los 26 meses No precisa causa

II - Sobreinfección :

Nº caso	E	S	A. P.	Est.	Anergia	Esplenectomía	TCT	QT	Tipo de Infección	Germen	Evolución
25	45	V	HDK	IV.B	—	no	61 días	no	Piodermitis	No se aisló	Murió al cabo de 1 mes. No precisa causa



MENOS DE 12 MESES DESPUES

MAS DE 12 MESES DESPUES

Fig. 33 - Momento de aparición de una infección por HZV con relación a la esplenectomía, y evolución ulterior de la Enfermedad de Hodgkin.

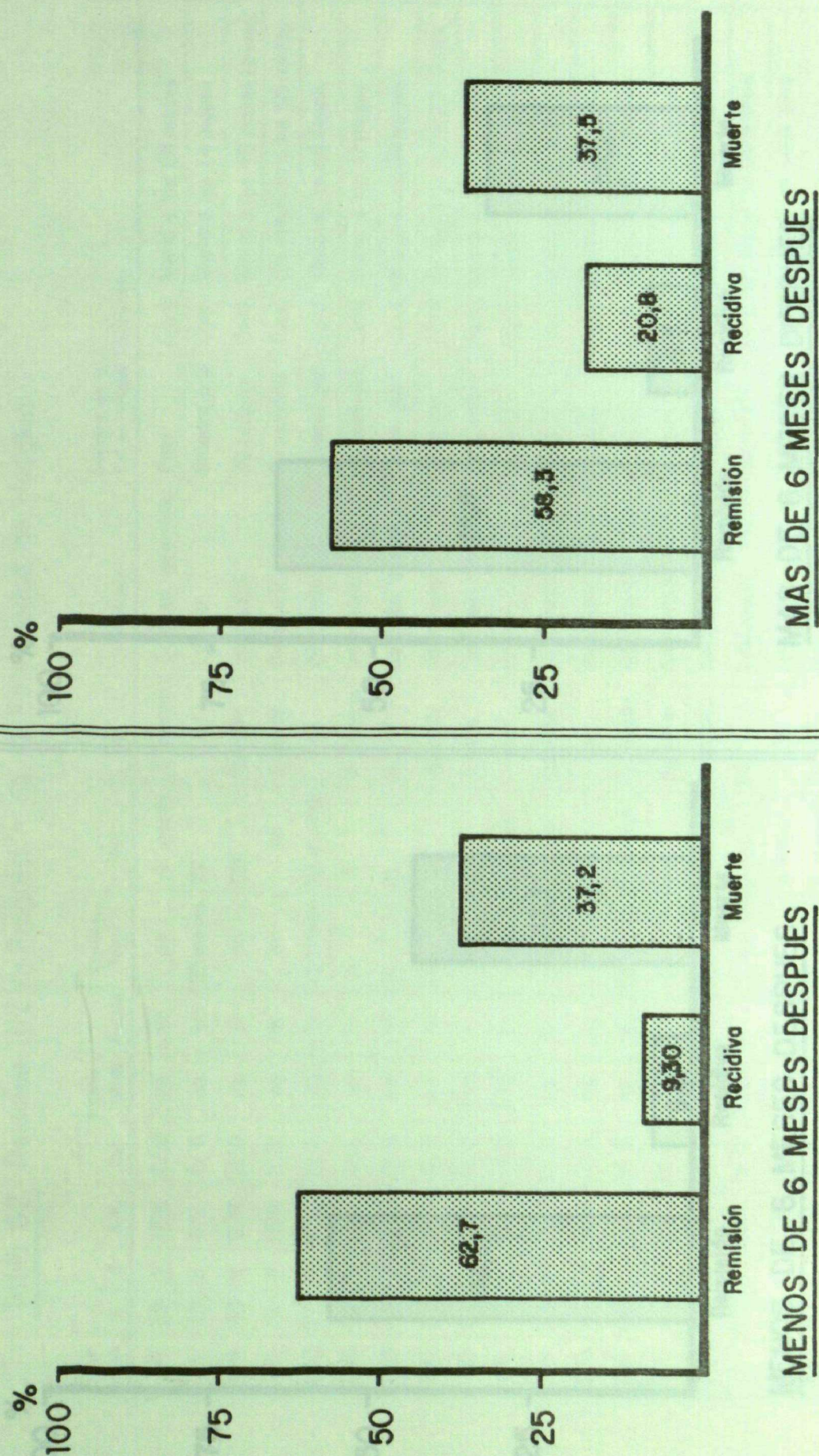


Fig. 34 - Momento de aparición de una infección por HZV con relación a la TCT, y evolución ulterior de la Enfermedad de Hodgkin.

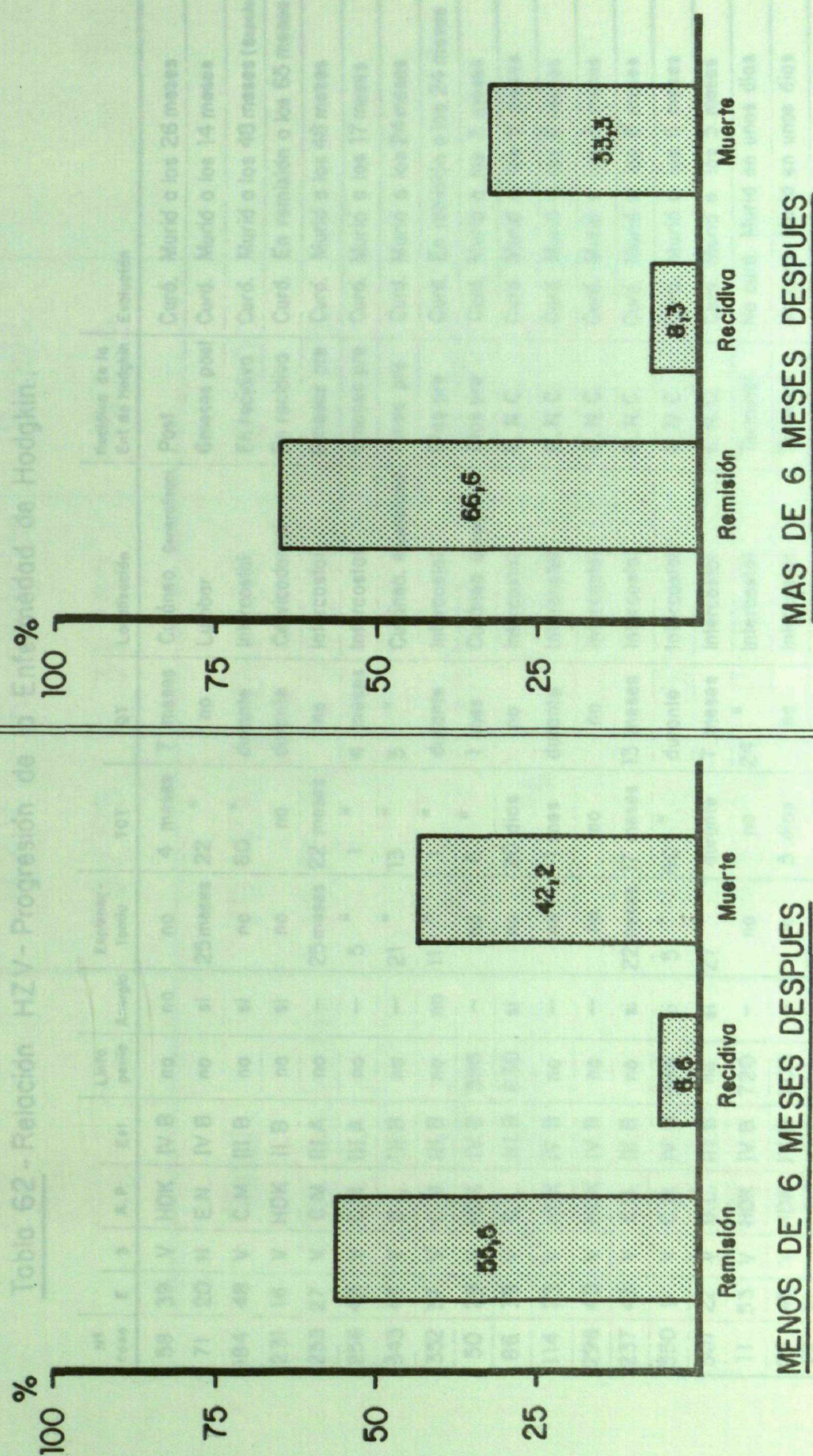


Fig. 35 - Momento de aparición de una infección por HZV con relación a la QT, y evolución ulterior de la Enfermedad de Hodgkin.

Tabla 62 - Relación HZV - Progresión de la Enfermedad de Hodgkin.

Nº caso	E	S	A.P.	Est.	Linfo penia	Analgia	Esplenoc- tomía	TCT	QT	Localización	Recidiva de la Enf. de Hodgkin	Evolución
58	39	V	HDK	IV.B	no	no	no	4 meses	7 meses	Cutáneo. Generalizaci.	Post	Curó. Murió a los 26 meses
71	20	H	E.N.	IV.B	no	si	25 meses	22 "	no	Lumbar	6 meses post	Curó. Murió a los 14 meses
184	48	V	C.M.	III.B	no	si	no	60 "	durante	Intercostal	En recidiva	Curó. Murió a los 48 meses (sepelio)
231	16	V	HDK	II.B	no	si	no	no	durante	Cervicodorsal	En recidiva	Curó. En remisión a los 65 meses
253	27	V	C.M.	III.A	no	-	25 meses	22 meses	no	Intercostal	6 meses pre	Curó. Murió a los 48 meses
256	42	V	C.M.	III.A	no	-	5 "	1 "	4 meses	Intercostal	4 meses pre	Curó. Murió a los 17 meses
343	47	V	D.L.	III.B	no	-	21 "	13 "	3 "	Cutáneo. Generalizaci.	1 mes pre	Curó. Murió a los 24 meses
352	37	V	C.M.	III.B	no	no	11 "	1 "	durante	Intercostal	Días pre	Curó. En remisión a los 24 meses
50	29	V	HDK	IV.B	396	-	no	6 "	1 mes	Cutáneo. Generalizaci.	Días pre	Curó. Murió a los 3 meses
86	39	V	D.L.	III.B	630	si	no	20 días	no	Intercostal	E. N. C.	Curó. Murió a los 9 meses
114	23	V	HDK	IV.B	no	-	no	1 mes	durante	Intercostal	E. N. C.	Curó. Murió a los 6 meses
296	40	V	HDK	IV.B	no	-	no	no	no	Intercostal	E. N. C.	Curó. Murió a los 4 meses
237	43	V	C.M.	III.B	no	si	22 meses	17 meses	13 meses	Intercostal	E. N. C.	Curó. Murió a los 8 meses
350	9	V	C.M.	IV.B	984	si	5 "	60 "	durante	Intercostal	E. N. C.	Curó. Murió a los 6 meses
307	22	V	D.L.	III.B	no	si	27 "	durante	7 meses	Intercostal	E. N. C.	Curó. Murió a los 5 meses
11	53	V	HDK	IV.B	720	-	no	no	24 "	Intercostal	Terminal	No curó. Murió en unos días
25	45	V	HDK	IV.B	200	-	no	5 días	no	Intercostal	Terminal	No curó. Murió en unos días
83	31	H	HDK	IV.B	no	-	22 meses	1 mes	1 mes	Intercostal	Terminal	No curó. Murió en unos días
147	39	V	HDK	III.B	no	si	8 "	26 "	1 "	Cutáneo y visceral	Terminal	No curó. Murió en unos días
180	31	V	C	IV.A	no	-	2 "	1 "	no	Cutáneo y visceral	Terminal	No curó. Murió en unos días
268	41	V	C.M.	IV.B	no	si	9 "	no	4 "	Intercostal	Terminal	No curó. Murió en unos días
222	27	H	E.N.	IV.B	510	si	18 "	14 meses	durante	Lumbar	Terminal	No curó. Murió en unos días

	H Z V	Respiratorias	Sepsis
	79 / 85	39 / 52	19 / 19
Total 400 pacientes	79/400 19,75 %	39/400 9,75 %	19/400 4,75 %
T. infect. 160 pacientes	79/160 49,37 %	39/160 24,37 %	19/160 11,87 %
T. episod. 244	85/244 34,83 %	52/244 21,31 %	19/244 7,78 %

Tabla 63 - Incidencia de las infecciones mas frecuentes.

FOTOGRAFIAS



Fotografía nº 1.- Erisipela.



Fotografía nº 2.- HZV sacro. Detalle de la
afectación del miembro inferior.



Fotografía nº 3.- HZV oftálmico.

Queratoconjuntivitis.



Fotografía nº 4.- HZV diseminado cutáneo.

5.1. Aspectos generales.

Dentro de los linfomas, se ve afectado en un 39% a un 63'4% según distintos autores, constituyendo en el más frecuente (19%, 199%). La incidencia en la población general se evalúa en 1'35/100.000 habitantes y año para el varón, y de 1'4/100.000 habitantes y año para la mujer (236). La incidencia en la población pediátrica es desconocida, y no es posible compararla a partir de nuestra serie, ya que se referiría a una población pediátrica ambulatoria, y además nuestro hospital es un centro de referencia de linfomas.

Con relación a las variaciones epidemiológicas, existe una gran discrepancia de frecuencias. Fundamentalmente en lo que respecta a la OMS y la ICD, existiendo variaciones desde un 12% a un 75% para la primera, y desde el 12% al 40% para la segunda (24, 195, 237). Estos datos nos revelan la falta de unidad en los criterios epidemiológicos para anunciar un linfoma de Hodgkin de una a otra variedad, hecho sobre el que ya hemos

DISCUSION

5.1. Aspectos generales.

Dentro de los linfomas, el de Hodgkin supone desde un 39% a un 63'4% según distintas series, constituyéndose en el más frecuente (236, 247). La incidencia en la población general se evalúa en 2'8/100.000 habitantes y año para el varón, y de 1'8/100.000 habitantes y año para la mujer (236). La incidencia en la población española se desconoce, y no es posible obtenerla a partir de nuestra serie, ya que se referiría a una población patológica exclusivamente, y además nuestro hospital es un centro de referencia de linfomas.

Con relación a las variedades anatomopatológicas, existe una gran discordancia de frecuencias, fundamentalmente en lo que respecta a la EN y CM, habiéndose referido desde un 12% a un 73% para la primera, y desde el 14% al 40% para la segunda (66, 129, 231). Esto puede ser expresión de una falta de unidad en los criterios histológicos para encuadrar un linfoma de Hodgkin en una u otra variedad, hecho sobre el que ya Rosenberg llama la atención (140).

Con respecto a la extensión del proceso, las máximas frecuencias corresponden a los estadios II y III: del 32% al 51% para el II, y del 17% al 49% para el III (31, 129, 236, 244, 270, 272). Estos amplios márgenes de variación pueden reflejar en parte las diferentes condiciones culturales y sanitarias de las poblaciones estudiadas.

A diferencia de otras series (129), predomina en la nuestra la existencia de sintomatología general, dato que se correlaciona con la preponderancia de estadios III y variedad histológica del tipo de la CM. Esta interrelación está bien establecida, de tal modo que tanto en las variedades histológicas más desfavorables como en los estadios más avanzados, predominan los pacientes con sintomatología general (129, 176, 180, 236), existiendo asimismo una interdependencia entre las variedades histológicas de peor pronóstico y la extensión del proceso (18, 66, 93, 129, 130, 176, 180, 228, 236, 237, 247).

La relación entre sexos coincide en nuestra serie con las publicadas, existiendo un predominio de varones, excepto para la EN y el estadio II (194, 236, 247).

La distribución por edades de nuestros pacientes sigue la clásica curva bimodal, con las máximas frecuencias alrededor de los 30 y los 50 años (66, 194, 214, 231, 236, 247, 286, 292), correspondiendo a los pacientes más jóvenes las variedades histológicas más benignas y las formas más circunscritas de la enfermedad (129, 180, 194, 214, 228, 237).

Coincidimos con la mayor parte de los autores en considerar respetada la inmunidad humoral (10, 39, 59, 93, 194, 228) incluso en estadios avanzados, a diferencia de lo publicado en algunas series (2, 59, 194, 223, 289).

Con respecto a la inmunidad celular, nuestros resultados concuerdan con la literatura en cuanto al hallazgo de bajos porcentajes de anergia cutánea en las variedades histológicas más favorables, y por el contrario, elevados en los estadios más avanzados y en presencia de sintomatología general (1, 2, 31, 34, 41, 74, 107, 110, 129, 130, 138, 155, 180, 194, 223, 275, 295, 300).

Por lo que se refiere a la patología neoplásica asociada a la enfermedad de Hodgkin, destaca en nuestra serie el hallazgo de un caso de Sarcoma de Kaposi, cuyo diagnóstico fué simultáneo al del linfoma. Se ha publicado que las dos enfermedades coinciden en la misma persona con cierta frecuencia; en ambos procesos la respuesta celular inmune es deficiente, las variedades juvenil y del adulto son epidemiológicamente diferentes, y cuando cualquiera de las dos enfermedades tiene lugar en africanos adopta una gran agresividad, por lo que parece que entre ambas entidades existe algo más que una relación casual (145).

En el 1% de nuestros casos apareció una segunda neoplasia tras el tratamiento. Esta frecuencia está dentro del rango de las recientemente publicadas (5, 48, 49, 235). 2 de los 4 casos fueron leucosis mieloblásticas, habiendo recibido ambas QT, y solo 1 TCT. Uno de los casos sobrevivió 8 meses después de establecido el diagnóstico de leucosis, supervivencia considerablemente superior a las publicadas (5, 49, 235).

Los otros 2 pacientes presentaron carcinomas epidermoides de laringe; ambos habían recibido tratamiento combinado con TCT y QT; uno de los pacientes falleció a

consecuencia de la citada complicación neoplásica.

La aparición de esta segunda neoplasia ha sido atribuida al tratamiento del linfoma, por sus efectos oncogénicos (5, 17, 43, 48, 49, 57, 148, 179, 235, 278), habiéndose calculado el riesgo actuarial de padecer estas complicaciones al cabo de 7 años de la aplicación del tratamiento en el 3'9% para la enfermedad de Hodgkin (43, 49).

En el resto de las neoplasias malignas presentes en nuestra serie, su diagnóstico fué previo al de enfermedad de Hodgkin. El caso diagnosticado 12 años antes de reticulosarcoma, que permanece en la actualidad en remisión, siendo un estadio I.A, hace sospechar que el primer diagnóstico correspondiera realmente al linfoma de Hodgkin.

Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años en nuestra serie demuestran una disminución progresiva con la extensión de la enfermedad, al igual que en las principales series publicadas (66, 129, 130, 231, 232, 236, 275), considerándose éste el principal factor pronóstico.

También se ha considerado el valor pronóstico de las variedades histológicas, teniendo la máxima tasa de supervivencia el PL, y la mínima la DL (66, 129, 130, 232, 236, 275). Esto tiene solo una confirmación parcial en nuestra se-

rie: inicialmente, la EN tiene un comportamiento más benigno incluso que el PL; a los 5 años se asemeja a la CM, y a los 10 empeora incluso con respecto a esta última. Ya Aisenberg y otros autores (64, 133, 250) han llamado la atención sobre el comportamiento no tan benigno a largo plazo de la EN, considerando que dentro de ella existirían subvariedades con peor evolución.

El pronóstico de la enfermedad está mejorando en los últimos años con los avances terapéuticos (129, 130, 231, 232, 236), llegándose a publicar recientemente una supervivencia global del 88% a los 5 años (3).

Del análisis de las causas de mortalidad en nuestra serie hemos observado que, a diferencia de otros autores, es la progresión del tumor y no la infección a la que corresponde el mayor porcentaje de muertes. Sin embargo, no son estrictamente comparables, ya que lo que nosotros denominamos progresión tumoral está referido en las citadas series por el evento último - hemorragia, fracaso de un parénquima, etc., - (26, 44, 79, 80, 118, 149, 206, 221, 252, 256, 280).

5.2. Infecciones.-

En conjunto, las características generales de muestra serie coinciden con las publicadas, por lo que la hemos considerado adecuada para el estudio propuesto.

incrementándose con la extensión de la enfermedad y en presencia de sintomatología general, no habiendo podido encontrar esta correlación con las variedades histológicas, si bien los casos con DL sufrieron un mayor número de episodios infecciosos/paciente (2, 10, 31, 59, 74, 107, 108, 110, 130, 138, 143, 180, 194, 223, 225, 254, 274, 275, 289, 300).

Hemos encontrado como factores de riesgo que predisponen al padecimiento de una infección: el sexo masculino; la energía cutánea, que es más frecuente considerada comparativamente con la de los pacientes no infectados, si bien no muestra diferencias sustanciales en distribución (7, 19, 90, 140, 180, 256, 295); y la TCT y la QT que guardaron una estrecha relación temporal con la presentación de la infección (54, 56, 76, 77, 79, 82, 107, 108, 130, 154, 187, 225, 230, 255, 295).

5.2. Infecciones.-

La morbilidad infecciosa de nuestros pacientes coincide con la de las principales series (79, 80, 256, 280), incrementándose con la extensión de la enfermedad y en presencia de sintomatología general, no habiendo podido encontrar esta correlación con las variedades histológicas, si bien los casos con DL sufrieron un mayor número de episodios infecciosos/paciente (2, 10, 31, 59, 74, 107, 108, 110, 130, 138, 165, 180, 194, 223, 225, 264, 274, 275, 289, 300).

Hemos encontrado como factores de riesgo que predisponen al padecimiento de una infección: el sexo masculino; la anergia cutánea, que es más frecuente considerada comparativamente con la de los pacientes no infectados, si bien no muestra diferencias sustanciales en distribución (2, 10, 90, 160, 180, 256, 295); y la TCT y la QT que guardaron una estrecha relación temporal con la presentación de la infección (54, 56, 76, 77, 79, 82, 107, 108, 138, 154, 187, 225, 238, 255, 295).

Para establecer el papel de la esplenectomía en la patogenia de la infección, hemos comparado pacientes infectados, esplenectomizados y no esplenectomizados. Con respecto a la variedad histológica, hay que hacer la salvedad de que los no esplenectomizados corresponden, en general, a una fase anterior a la adopción de la clasificación de Lukes y Buttler, por lo que existe un alto porcentaje incluido en el grupo HDK. Sorprende una morbilidad infecciosa en los no esplenectomizados del 54% frente al 33% en los esplenectomizados, que podría justificarse tanto por el promedio de edad más alto como por el discreto predominio de estadios IV y formas B. Con relación al resto de las variables los dos grupos son homogéneos. En cuanto al tipo de proceso infeccioso destaca una mayor incidencia de infecciones respiratorias entre los no esplenectomizados, pero sin embargo, tanto el número como el tipo de agentes infecciosos son exactamente superponibles. Por ello, y en contra de lo habitualmente descrito por la mayoría de los autores (29, 47, 62, 73, 78, 98, 117, 122, 141, 147, 176, 212, 244, 270, 288, 296) no hemos encontrado que la esplenectomía determine una mayor incidencia de infecciones ni un tipo determinado dentro de ellas, así como tampoco una predilección por la edad pediátrica.

este procedimiento.

Otro factor que se refiere a la morbilidad infecciosa es que existe una mayor incidencia de episodios infecciosos en los 12 meses siguientes a la esplenectomía con disminución paulatina en el transcurso del tiempo. Esto podría indicar que la esplenectomía condiciona un trastorno inmunológico transitorio facilitador de la infección que se iría recuperando paulatinamente, si bien puede estar artefactado por un mayor y mejor seguimiento de los pacientes durante el periodo de tiempo considerado.

Por otra parte la mortalidad global de la laparotomía es del 2'38% y solo la mitad obedece a una etiología infecciosa encontrando que el 50% de las muertes se deben a problemas exclusivamente técnicos, proporción que supera ampliamente lo referido en grandes series (29, 45, 93, 176, 180, 190, 222, 224). Si la esplenectomía condiciona la infección (29, 45, 47, 95, 98, 111, 117, 122, 147, 169, 176, 181, 190, 212, 215, 244, 252, 258, 270, 272, 288, 296), si su papel terapéutico ha sido puesto en duda (144, 192), si las nuevas indicaciones de TCT y QT disminuyen la necesidad de un diagnóstico de extensión exacto (38, 75, 124, 129, 168, 188), si la información que brinda no es completamente fiable (123), y además la laparotomía en sí puede originar complicaciones no infecciosas graves, creemos obligado reconsiderar las indicaciones de este procedimiento.

Otro factor que no influye netamente en la morbilidad infecciosa de nuestra serie es la neutropenia, que se detectó en el 6'61% de los pacientes; diferente es su presencia en infecciones letales, donde se halló presente en el 19'23% de estos procesos (10, 25, 44, 79, 80, 82, 85, 92, 100, 101, 136, 138, 149, 159, 160, 167, 198, 202, 221, 225, 243, 252, 256, 280, 281), si bien podría tratarse de una consecuencia de la sepsis o grave infección respiratoria con las que se asocia.

5.2.1. Procesos Infecciosos.-

Al analizar los procesos infecciosos graves, se detectó como principal factor en el desarrollo de una sepsis o de una infección respiratoria la progresión de la enfermedad, expresada en la distribución por estadios y variedades anatomopatológicas, existencia de sintomatología general, elevado porcentaje de anergia cutánea, y relación con los tratamientos TCT y especialmente QT. Así mismo destaca el desarrollo en el medio intrahospitalario de estos procesos (202). Si bien el mayor porcentaje de neutropenias de la serie está encuadrado en estas infecciones, su frecuencia es baja con relación a las publicadas (26, 44, 101,

160, 206, 221, 280, 281). Por lo que respecta a estos hallazgos, ya Petersdorf y otros autores (39, 44, 85, 118, 201) han señalado cómo el control de estas infecciones graves depende fundamentalmente de que se consiga el del linfoma.

Las infecciones del sistema nervioso central son en nuestra serie infrecuentes, todas ellas de etiología vírica, ocurriendo en estadios avanzados, y en todos los casos mortales. Destaca el no haber observado los agentes causales más caracterizados en la enfermedad de Hodgkin para procesos de esta localización: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *M. tuberculosis*, *N. meningitidis*, *C. neoformans*, *T. gondii* (33, 39, 46, 47, 54, 58, 70, 80, 96, 98, 115, 117, 138, 147, 160, 162, 169, 183, 208, 212, 215, 218, 250, 257, 280), habiéndose señalado incluso que en nuestro medio la primera causa de meningitis en linfomas sería la originada por el *M. tuberculosis* (218).

5.2.2. Agentes infecciosos.-

La máxima frecuencia entre los agentes causales co-

rresponde a las bacterias, y dentro de ellas a las Gram negativas de la familia de las Enterobacteriáceas: *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., y *Enterobacter* sp., independientemente de la localización del proceso infeccioso y de la gravedad del mismo. Esta distribución es la descrita en la mayor parte de las series (26, 44, 63, 70, 80, 85, 95, 101, 118, 147, 158, 160, 176, 199, 201, 206, 208, 221, 252, 277, 279, 280, 281), destacando algunos autores el hecho de que a pesar de que el linfoma de Hodgkin predispondría a infecciones por *M. tuberculosis*, *Brucella* sp., *S. pneumoniae*, *C. neoformans*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *Nocardia* sp., *P. carinii*, *T. gondii* y HZV, solo un 17% de las infecciones letales están producidas por ellos, mientras que el 83% restante se debería a los microorganismos más frecuentes, de entre los cuáles las Enterobacteriáceas ocupan el primer lugar (80).

De acuerdo con estas observaciones, el *S. pneumoniae* se ha aislado raramente en nuestra serie, estando más en relación con la enfermedad avanzada que con la esplenectomía, y con la neutropenia. Ninguno de los procesos en que intervino este agente tuvo lugar en la edad pediátrica, a diferencia de lo generalmente observado, coincidiendo sin embargo, con los índices de mortalidad publicados para estos procesos (47, 98, 147, 212, 215).

El único caso de nuestra serie de infección por *H. influenzae* tuvo lugar en un paciente bronconeumópata crónico en el que originó una infección respiratoria leve, no encontrando, por tanto, la incidencia, relación con esplenectomía ni gravedad descritas para este microorganismo (10, 35, 50, 51, 72, 73, 78, 98, 117, 147, 160, 169, 174, 180, 185, 212, 246, 252, 288, 296).

Nuestra incidencia de infecciones por *M. tuberculosis* coincide con las series publicadas (54, 61, 131, 160, 179, 250, 256, 280); sin embargo, hay que tener en cuenta la elevada incidencia y prevalencia de esta infección en nuestro país, a diferencia del área anglosajona, por lo que es difícil considerar si este proceso está favorecido por la enfermedad de Hodgkin en nuestra experiencia. Por otra parte, y a diferencia de otras infecciones, no hemos encontrado una correlación con la extensión del linfoma, si bien existe una alta incidencia de anergia cutánea para las formas pulmonares localizadas. Diferimos en cuanto a la alta mortalidad señalada para esta infección (131, 250, 280), ya que en nuestra serie no se produjo ningún deceso por esta causa.

Dentro de otros agentes especialmente caracterizados en la enfermedad de Hodgkin destacan *Salmonella* sp., *Brucella* sp., y *A. calcoaceticus* (95, 103, 137, 253, 280), que, sin embargo en nuestra serie son ocasionales, a pesar de que su incidencia debería haberse visto especialmente incrementada en nuestro medio en las dos primeras.

Las infecciones por anaerobios - *Clostridium* sp. y *Bacteroides* sp. - fueron raras, siendo responsables de cuadros abdominales.

No hemos detectado infecciones por *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, *Mycobacterias* atípicas ni *Nocardia* sp., aunque están señaladas como características en la enfermedad de Hodgkin (33, 46, 52, 67, 80, 87, 88, 89, 117, 132, 160, 162, 182, 208, 257, 280).

Las micosis en nuestros pacientes están casi por entero circunscritas a candidiasis mucocutáneas; en los casos en los que se aisló a partir del esputo acompañando a bacterias, se desconoce si eran o no formas invasivas, ya que no se dispuso de estudio necrópsico. Las frecuencias de micosis profundas en linfomas están referidas a series ne-

crópsicas (138), ya que el diagnóstico en vida es extraordinariamente difícil (138, 196). Quizá por esta misma razón no hemos aislado *Cryptococcus* sp., *Aspergillus* sp., ni *Mucor* sp. (30, 39, 54, 60, 84, 138, 160, 196, 197, 250, 251).

Por lo que respecta a las infecciones por protozoos no hay ninguna en nuestra serie; en el caso del paludismo y la babesiosis, por su adquisición en zonas endémicas entre las que no se encuentra nuestro medio (115, 147); y *T. gondii* y *P. carinii* son agentes que se relacionan con más frecuencia con las leucosis que con los linfomas (54, 86, 115, 116, 146, 160, 183, 258).

Las infecciones por virus DNA han originado el mayor número de procesos en nuestra serie, casi exclusivamente a expensas del HZV, no habiendo observado ningún episodio por Citomegalovirus, EBV ni Papova.

Hemos encontrado como factores ligados a la infección por HZV la extensión de la enfermedad, el sexo masculino, la anergia cutánea y el tratamiento previo con TCT y/o QT, no detectándose relación con la variedad histológi-

ca, edad y existencia de hipogammaglobulinemia. Estas relaciones son incluso más evidentes en la recurrencia, y especialmente en la generalización de la infección. Estos hallazgos son concordantes con lo reflejado en la literatura (68, 71, 82, 83, 106, 158, 166, 177, 180, 183, 213, 216, 217, 238, 245, 259, 262). No ocurre así con la linfopenia, que no se asocia en nuestros casos a formas graves de una manera significativa (82).

Si bien los pacientes esplenectomizados no presentan una incidencia superior de infecciones por HZV, a diferencia de lo reseñado por algunos autores (50, 68, 97, 216, 262), sí hemos observado la existencia de una relación temporal entre ambos factores, de tal modo que el 65% de las infecciones por HZV ocurren en el año siguiente a la esplenectomía.

Analizando esta relación temporal con respecto a la evolución ulterior de la enfermedad de Hodgkin, hemos observado un peor pronóstico para el grupo de pacientes que desarrollan la infección después de transcurrido 1 año de la esplenectomía, ocurriendo algo similar en relación con la TCT considerando un lapso de tiempo superior a 6 meses (294). Esta relación no tiene lugar con la QT.

A la vista de estos hechos cabría pensar que tanto

la esplenectomía como la TCT podrían desempeñar un papel facilitador de la infección a través de la depresión transitoria de la inmunidad. La aparición de una infección con posterioridad a este lapso de tiempo debe ir ligada a otros condicionamientos, de los cuáles el inmediato debe ser el trastorno inmunológico inducido por la progresión de la neoplasia. En nuestra serie el 25'88% de los episodios infecciosos por HZV se relacionaron directamente con un empeoramiento de la enfermedad, dato que apoya la hipótesis propuesta.

En la enfermedad de Hodgkin el trastorno inmunológico fundamental parece radicar en el linfocito T, traduciendo clínicamente por una alteración de la respuesta inmunitaria mediada por células. La inmunidad humoral no parece estar globalmente afectada. Ahora bien, la aplicación de medidas diagnósticas y terapéuticas - esplenectomía, TCT y QT - pueden deteriorar aún más la inmunidad celular, y deprimir la humoral, así como la inespecífica.

Tanto desde el punto de vista del trastorno inmunológico de fondo, como del inducido, el paciente portador de un linfoma de Hodgkin es un inmunodeprimido, y por tanto presenta una susceptibilidad aumentada a padecer infecciones.

En el estudio de 400 pacientes africanos de enfermedad de Hodgkin, el 40% de ellos sufrían infecciones.

El proceso más frecuentemente observado fue el RZV, que constituyó el 14'83% de los 144 episodios acaecidos.

Las infecciones respiratorias agudas con el 15'37%, las quíricas con el 11'06%, y las reptic con el 7'78%.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En la enfermedad de Hodgkin el trastorno inmunológico fundamental parece radicar en el linfocito T, traduciendo clínicamente por una alteración de la respuesta inmunitaria mediada por células. La inmunidad humoral no parece estar globalmente afectada. Ahora bien, la aplicación de medidas diagnósticas y terapéuticas - esplenectomía, TCT y QT - pueden deteriorar aún más la inmunidad celular, y deprimir la humoral, así como la inespecífica.

Tanto desde el punto de vista del trastorno inmunológico de fondo, como del inducido, el paciente portador de un linfoma de Hodgkin es un inmunodeprimido, y por tanto presenta una susceptibilidad aumentada a padecer infecciones.

En el estudio de 400 pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin, el 40% de ellos sufrieron infecciones.

El proceso más frecuentemente observado fue el HZV, que constituyó el 34'83% de los 244 episodios acaecidos. Las infecciones respiratorias constituyeron el 21'31%, seguidas de las génitourinarias con el 15'57%, las quirúrgicas con el 11'06%, y las sepsis con el 7'78%.

Las bacterias fueron el agente causal más frecuentemente identificado, correspondiéndoles el 69'13% del total de 269 microorganismos identificados. Dentro de ellas las Gram negativas fueron las más frecuentes, con un 38'66% del total, a expensas de *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp. y *Enterobacter* sp. fundamentalmente. A los virus correspondió el 34'20% del total de agentes, y a los hongos el 2'60%.

26 de los 160 pacientes infectados murieron a consecuencia de esta complicación, lo que supone una mortalidad del 16'25%. El proceso que encabeza las causas es la sepsis con el 69'23%, seguida de las infecciones respiratorias con el 30'76%.

Las bacterias constituyen el 80'7% de los agentes infecciosos determinantes de muerte, correspondiendo a las Gram negativas el 46'15% con *Klebsiella* sp., *E. coli*, *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., y *Enterobacter* sp. como gérmenes más frecuentes. A los virus correspondió el 15'38% del total de microorganismos.

Como factor común predisponente a la infección, considerando tanto los procesos más frecuentes como los más

graves, encontramos las formas más avanzadas de la enfermedad, manifestándose en el predominio de las edades más avanzadas, sexo masculino, variedades anatomopatológicas más desfavorables, estadios clínicos III y IV, existencia de sintomatología general, y presencia de anergia cutánea, excepto para la tuberculosis.

El estado de la inmunidad humoral, y la existencia de linfo y neutropenia no han constituido factores de riesgo para padecer mayor frecuencia de infecciones ni procesos de mayor gravedad.

No hemos observado una mayor incidencia y severidad, ni diferencia en tipos de procesos y agentes en las infecciones ocurridas en pacientes esplenectomizados, pero sí una distribución preferente durante los 12 meses siguientes a la realización de este procedimiento. Esto, unido a las complicaciones graves de la laparotomía y las nuevas tendencias terapéuticas, inducen a replantear las indicaciones de la laparotomía-esplenectomía.

Con relación a la influencia de los tratamientos TCT y QT, se observa también una estrecha relación temporal con la aparición de la infección, que puede ser expresión de las

alteraciones inmunitarias por ellos inducidas, o bien del grado de progresión de la enfermedad.

Destaca la alta incidencia de las infecciones producidas por los microorganismos más usuales en el paciente inmunodeprimido, y la escasa frecuencia de los considerados como más típicos de la enfermedad de Hodgkin, con la única excepción del HZV.

En este último, las correlaciones con los factores de riesgo ya expuestos para el conjunto de las infecciones son todavía más estrechas, lo que le constituye en el tipo de proceso y agente causal más característico en nuestro estudio, pudiendo ser incluso un factor pronóstico de la progresión de la enfermedad.

Estos resultados nos han permitido establecer las siguientes

CONCLUSIONES:

1. El riesgo de padecer una complicación infecciosa en la enfermedad de Hodgkin alcanza al 40% de los pacientes.

2. Murieron como consecuencia de esta complicación el 6'5% de los pacientes, lo que la convierte en la segunda causa de muerte, tras la progresión del tumor.

3. Los procesos más frecuentes fueron, por este orden: HZV, infecciones respiratorias, génitourinarias, quirúrgicas y sepsis.

4. Las Enterobacteriáceas fueron los agentes etiológicos más habituales, seguidas de los cocos Gram positivos y de los virus, destacando la baja incidencia de la mayor parte de los microorganismos considerados como más característicos de este linfoma.

5. Los procesos infecciosos que con mayor frecuencia condujeron a la muerte fueron sepsis e infecciones respiratorias.

6. Los agentes infecciosos implicados en procesos letales, considerados en orden de frecuencia, fueron las bacterias Gram negativas, seguidas por las Gram positivas, virus y hongos.

7. Son factores de riesgo predisponentes a la infección la edad avanzada, el sexo masculino, las variedades anatomopatológicas CM y DL, los estadios clínicos III y IV, y la presencia de sintomatología general y de anergia cutánea.

8. No existe una mayor incidencia y severidad, ni diferencia en tipos de procesos y agentes en las infecciones ocurridas en pacientes esplenectomizados, comparativamente con los no esplenectomizados.

9. El HZV fué el proceso y agente más típico de la enfermedad de Hodgkin. El 25% de los episodios infecciosos por este agente se relacionaron directamente con un empeoramiento de la enfermedad, lo que le confiere valor pronóstico.

10. La progresión del tumor fué el principal determinante de la infección, por lo que las medidas encaminadas a controlar la enfermedad constituirán la mejor profilaxis de las complicaciones infecciosas.

A.	: Ausencia de sintomatología general.
AAR.	: Bacilos Ácido-Alcohol-Resistentes.
ACVA.	: Accidente cerebrovascular agudo.
A.P.	: Anatomía Patológica.
B.	: Presencia de sintomatología general.
C.	: Variedad histológica celular.
CM.	: Celularidad mixta.
DL.	: Depleción linfocítica.
DNCB.	: Dinitroclorobenceno.
E.	: Edad en años.
EEF.	: Espectro Electroforético.
EN.	: Esclerosis nodular.
ENC.	: Enfermedad de Hodgkin no controlada con la terapia.
ESSE.	: Error estándar de supervivencia.
Est.	: Estadío.
Fig.	: Figura.
FRA.	: Fracaso renal agudo.
H.	: Hombre.
HB _s Ag.	: Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B.
HC.	: Hemocultivo
HLK.	: Hodgkin, variedades anatomopatológicas inclasificadas.
HZV.	: Herpes zóster-varicela.

ABREVIATURAS EMPLEADAS

- A. : Ausencia de sintomatología general.
- AAR. : Bacilos Acido-Alcohol-Resistentes.
- ACVA. : Accidente cerebrovascular agudo.
- A.P. : Anatomía Patológica.
- B. : Presencia de sintomatología general.
- C. : Variedad histológica combinada.
- CM. : Celularidad mixta.
- DL. : Depleción linfocítica.
- DNCB. : Dinitroclorobenzeno.
- E. : Edad en años.
- EEF. : Espectro Electroforético.
- EN. : Esclerosis nodular.
- ENC. : Enfermedad de Hodgkin no controlada con la terapia.
- ERROR. : Error standard de supervivencia.
- Est. : Estadío.
- Fig. : Figura.
- FRA. : Fracaso renal agudo.
- H. : Hembra.
- HB_sAg. : Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B.
- HC. : Hemocultivo.
- HDK. : Hodgkin, variedad anatomopatológica inclasificable.
- HZV. : Herpes zóster-varicela.

Igs.	: Inmunoglobulinas.
L.	: Lateral.
LMA.	: Leucemia mieloide aguda.
MD.	: Número de pacientes fallecidos.
MIF.	: Factor inhibidor de la migración macrofágica.
Nº	: Número de caso que ocupa un paciente en la serie.
N. BASE.	: Número de base.
ORL.	: Otorrinolaringológico.
PA.	: Pósterioanterior.
PACS%	: Probabilidad acumulativa de supervivencia.
PD.	: Número de pacientes de los que se ha perdido el control.
PERM.	: Población expuesta a riesgo de muerte durante el intervalo.
PHA.	: Fitoheماغلوتينina.
PL.	: Predominio linfocítico.
PMDI.	: Probabilidad de muerte durante el intervalo.
PSDI.	: Probabilidad de supervivencia durante el intervalo.
QT.	: Quimioterapia.
S.	: Sexo.
SI.	: Seguimiento incompleto.
SNC.	: Sistema nervioso central.
T.	: Total.
Tb.	: Tuberculosis.

- TCT. : Telecobaltoterapia.
- TIBC. : Capacidad total de fijación de Hierro.
- V. : Varón.
- VEB. : Virus de Epstein-Barr.
- VP. : Número de pacientes vivos al principio del intervalo.
- VSG. : Velocidad de sedimentación globular.

- 1.- AISENBERG A. C. Immunologic aspects of Hodgkin's disease. *Medicine*, 43:189, 1.964.
- 2.- AISENBERG A. C. Immunologic status of Hodgkin's disease. *Cancer*, 19:385, 1.964.
- 3.- AISENBERG A. C. Current concepts in cancer: the staging and treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 199:1228, 1.978.
- 4.- ALAVI J. B., BUST A. R., DIBRASSI I., EVANS A. E., GLUCKMAN J. G., MACRECORP B. R., GURROTY D., SCHREIBER A. D., SHAW J. M., KOCH P., COOPER R. A. A randomized clinical trial of granulocyte transfusion for infection in acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 296:706, 1.977.
- 5.- AL-MONDHIRY H., LACHER M. J. Hodgkin's disease and leukemia. Pág. 377 in *Hodgkin's disease*, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 6.- AMMANN A. J., ADDIEGO J., WANA S. W., LUBIN S., SKILL W. B., MENTZER W. C. Pneumococcal immunization in sickle-cell anemia and asplenia. *N. Engl. J. Med.*, 297:897, 1.977.

B I B L I O G R A F I A

- 7.- APPELBAUM P. C., SALLANT J. O., SINGER M. A. Septicemia due to *Campylobacter* (*Bacteroides echinaceus*) in Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.*, 90:716, 1.979.
- 8.- APPELBAUM P. C., SRAIKH B. S., WIDONE M. D., GORDON A. A., AUSTRIAN R. Fatal pneumococcal bacteremia in a vaccinated splenectomized child. *N. Engl. J. Med.*, 300:203, 1.979.

- 1.- AISENBERG A. C. Immunologic aspects of Hodgkin's disease. *Medicine*, 43:189, 1.964.
- 2.- AISENBERG A. C. Immunologic status of Hodgkin's disease. *Cancer*, 19:385, 1.966.
- 3.- AISENBERG A. C. Current concepts in cancer: the staging and treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*; 299:1228, 1.978.
- 4.- ALAVI J. B., ROOT R. K., DJERASSI I., EVANS A. E., GLUCKMAN J. G., MACGREGOR R. R., GUERNY D., SCHREIBER A. D., SHAW J. M., KOCH P., COOPER R. A. A randomized clinical trial of granulocyte transfusion for infection in acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 296:706, 1.977.
- 5.- AL-MONDHIRY H., LACHER M. J. Hodgkin's disease and leukemia. Pág. 377 in *Hodgkin's disease*, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 6.- AMMANN A. J., ADDIEGO J., WANA D. W., LUBIN B., SMITH W. B., MENTZNER W. C. Pneumococcal immunization in sickle cell anemia and asplenia. *N. Engl. J. Med.*, 297:897, 1.977.
- 7.- APPELBAUM P. C., BALLARD J. O., EYSTER M. E. Septicemia due to *Capnocytophaga* (*Bacteroides ochraceus*) in Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.*, 90:716, 1.979.
- 8.- APPELBAUM P. C., SHAIKH B. S., WIDOME M. D., GORDON R. A., AUSTRIAN R. Fatal pneumococcal bacteremia in a vaccinated splenectomized child. *N. Engl. J. Med.*, 300:203, 1.979.

- 9.- ARAGON DE LA CRUZ G. Laparotomía-esplenectomía en la enfermedad de Hodgkin. Tesis Doctoral. Fac. Med. Univ. Autón. Madrid. 1.974.
- 10.- ARMSTRONG D., CHMEL H. Infectious complications of Hodgkin's disease. Pág. 267 in Hodgkin's disease, ed. by Lacher M. J. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 11.- ARMSTRONG D., YOUNG L. S., MEYER R. D., BLEVINS A. H. Infectious complications of neoplastic diseases. Med. Clin. North Amer. 55:729, 1.971.
- 12.- ASARO Y., NAKAYAMA H., YAZAKI T., ITO S., ISOMURA S., TAKAHASHI M. Protección eficaz de los niños vacunados frente a 4 episodios de varicela y zóster naturales en una sala hospitalaria. Pediatrics, 3:35, 1.977.
- 13.- AUSTRIAN R. Pneumococcal infections. Pág. 802 in Harrison's Principles of Internal Medicine by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Ed. Mc Graw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 14.- AUSTRIAN R. Prevention of pneumococcal infection by immunization with capsular polysacharides of Streptococcus pneumoniae: current status of polivalent vaccines. J. Infect. Dis. 136 (Suppl.):538, 1.977.
- 15.- AUSTRIAN R. Pneumococcal infection and pneumococcal vaccine (editorial). N. Engl. J. Med. 297:938, 1.977.

- 16.- BARRET C. E. Bacterial infection and sickle-cell anemia: an analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine*, 50:97, 1.971.
- 17.- BATEMAN C. J. T., BEARD M. E. J. Malignant disease. Pág. 131 in *Haematological aspects of systemic diseases*, by Israëls and Delamore, Ed. Saunders. London. 1.976.
- 18.- BERARD C. W., DORFMAN R. F. Anatomía patológica de los linfomas malignos, en *Enfermedad de Hodgkin y otros linfomas*. Clínica Hematológica, 2:38. Rosenberg S. A. Ed. Salvat. Barcelona. 1.975.
- 19.- BERERRYL E., SONKOLY I., KAVAI M., SZABOLCSI M., SZEGEDI G. Use of Levamisole in Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 296:941, 1.977.
- 20.- Bergey's manual of determinative bacteriology. Ed. The Williams and Wilkins Co. 8 th. edition. Baltimore. 1.974.
- 21.- BILLROTH T. Multiple limphome. Erfolgreiche behandlung mit arsenik. *Wiener medicinische wochonschrift*. 21:1066, 1.871. (Citado en 18).
- 22.- BODEY G. P. Infections in patients with cancer, in *Cancer Medicine*, by Holland J. F. & Frey E. III. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia. 1.973.

- 23.- BODEY G. P., BUCKLEY M., SATHE Y. S., FREIREICH E.
Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia.
Ann. Intern. Med. 64:328, 1.966.
- 24.- BODEY G. P., MIDDLEMAN E., UMSAWADI T., RODRIGUEZ V.
Infections in cancer patients. Results with gentamicin sulfate therapy. Cancer, 29:1697, 1.972.
- 25.- BODEY G. P., RODRIGUEZ V. Protected environment-prophylactic antibiotic programmes; microbiological studies, in Infections in haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin. North Amer. 5:395, 1.976.
- 26.- BODEY G. P., RODRIGUEZ V., CHANG H. Y., NARBONI G.
Fever and infection in leukemic patients; a study of 494 consecutive patients. Cancer, 41:1610, 1.978.
- 27.- BOGGS D. R. Neutrophils in the blood bank (Editorial).
N. Engl. J. Med. 296:748, 1.977.
- 28.- BRAVERMAN I. M. Herpes zóster en leucemia y enfermedades asociadas. Pág. 110 en Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. Ed. Toray. Barcelona. 1.973.
- 29.- BROGADIN S., FIALK M. A., COLEMAN M., VINCIGUENA V. P., DEGNAN T., PASMANTIER M., SILVER R. T. Morbilidad de la laparotomía clasificadora en la enfermedad de Hodgkin. Amer. J. Med. 7:214, 1.978.

- 30.- BROWN J. F., GOTTLIEB L. S., MCCORMICK R. A. Pulmonary and rhinocerebral mucormycosis. Arch. Intern. Med. 137: 936, 1.977.
- 31.- BROWN R. S., HAYNES H. A., FOLEY H. T., GODWIN H. A., BERNARD C. W., CARBONE P. P. Hodgkin's disease: immunologic, clinic and histologic features in 50 untreated patients. Ann. Intern. Med. 67:291, 1.967.
- 32.- BRUNELL P. A. Protección contra la varicela en los contactos familiares mediante la inoculación de una vacuna de virus vivos. Pediatrics, 3:1, 1.977.
- 33.- BUCHNER L. H., SCHNEIERSON S. Clinical and laboratory aspects of *Listeria monocytogenes* infections with a report of ten cases. Amer. J. Med. 45:904, 1.968.
- 34.- BULLOCK W. E. Anergy and infection. Adv. Intern. Med. 21:149, 1.976.
- 35.- BURRINGTON J. D. Surgical repair of a ruptured spleen in children. Report of 8 cases. Arch. Surg. 112:417, 1.977.
- 36.- CARBONE P. P., KAPLAN H. S., MUSSHOF K., SMITHERS D. W., TUBIANA M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Symposium: staging in Hodgkin's disease. Ann Arbor. Michigan. Cancer Resch. 31:1860, 1.971.

- 37.- CARCASSONE Y., GRATECOS N., FOA J., FAVRE R. Histoire naturelle de la maladie de Hodgkin. Rev. Prat. 24:3857, 1.974.
- 38.- CARTER S. K., GOLDSMITH M. A. Combination chemotherapy and combined modality approaches to Hodgkin's disease. Pag. 193 in Hodgkin's disease by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 39.- CASAZZA A. R., DUVALL C. P., CARBONE P. P. Summary of infectious complications occurring in patients with Hodgkin's disease. Cancer Resch. 26:1290, 1.966.
- 40.- CASAZZA A. R., DUVALL C. P., CARBONE P. P. Infection in lymphoma. Histology, treatment and duration in relation to incidence and survival. JAMA, 197:118, 1.966.
- 41.- CATALONA W. J., CHRETIEN P. B. Abnormalities of quantitative DNCB sensitization in cancer patients: correlation with tumor stage and histology. Cancer, 31:353, 1.973.
- 42.- CERILLI J., RYNASIEWICZ J. J., LEMOS L. B., ROTHERMEL W. S. Hodgkin's disease in human renal transplantation. Amer. J. Surg. 133:182, 1.977.
- 43.- CHABNER B. A. Second neoplasm: a complication of cancer chemotherapy. N. Engl. J. Med. 297:213, 1.977.

- 44.- CHANG H. Y., NARBONI G., RODRIGUEZ V., BODEY G. P., FRIEREICH E. J. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine*, 55:259, 1.976.
- 45.- CHARLEUSE H., JULIEN M., BOUSQUET R., COSSA J. F., RIBARDIERE J. L. Les complications précoces de 777 splénectomies "d'indication hématologique". *Chirurgie*, 100:546, 1.974.
- 46.- CHERNICK N. L., ARMSTRONG D., POSNER J. B. Central nervous system infections in patients with cancer: changing patterns. *Cancer*, 40:268, 1.977.
- 47.- CHILCOTE R. R., BACHNER R. L., HAMMOND D., and the Investigators and Special Studies Committee of the Children's Cancer Study Group. Septicemia and meningitis in children splenectomized for Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 295:798, 1.976.
- 48.- CODMAN E. C., CAPIZZI R. L., BERTIMO J. R. Acute non-lymphocytic leukemia, a delayed complication of Hodgkin's disease therapy. Analysis of 109 cases. *Cancer*, 40:1280, 1.977.
- 49.- COLEMAN C. N., WILLIAMS C. J., FLINT A., GLATSTEIN E. J., ROSENBERG S. A., KAPLAN H. S. Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 297:1249, 1.977.

- 50.- CORNIA F. E., CAMPOS C. T. Infections after splenectomy. *Ann. Intern. Med.* 78:149, 1.973.
- 51.- CORNIA F. E., SINKOVICS J. E. Postsplenectomy infections in patients with neoplasia. Abstract in *Proceedings of the 15 th Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy*. Washington D. C. 1.975.
- 52.- COX F., HUGHES W. T. Contagious and other aspects of nocardiosis in the compromised host. *Pediatrics*, 55: 135, 1.975.
- 53.- CROWTHER D. Inmunidad en las enfermedades malignas. Pág. 19, en *Algunos aspectos de las hemopatías malignas*, de J. Ortiz Vázquez y cols. Ed. Instituto Farmacológico Latino. Madrid. 1.970.
- 54.- CRUMPACKER II C. S., PROPPE K. H. Fever of unknown origin in a man with lymphoproliferative disease. Case records of the Mass. Gen. Hosp. *N. Engl. J. Med.* 296:1218, 1.977.
- 55.- DALE D. C. Abnormalities of leukocytes. Pág. 304 in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.

- 56.- DALE D. C., PETERSDORF R. G. Corticosteroids and infectious diseases. *Med. Clin. North Amer.* 57:1277, 1.973.
- 57.- D'ANGIO G. J. Complications of treatment encountered in lymphoma-leukemia long-term survivors. *Cancer*, 42 (Suppl):1015, 1.978.
- 58.- DEARTH J. C., GILCHRIST G. S., TELANDER R. L., O'CONNELL M. J., WEILAND L. H. Partial splenectomy for staging Hodgkin's disease: risk of false-negative results. *N. Engl. J. Med.* 299:345, 1.978.
- 59.- DELAMORE I. W. Immunoglobulins. Pág. 109 in *Haematological aspects of systemic diseases*, by Israëls and Delamore. Ed. Saunders. London. 1.976.
- 60.- DERESINSKI S. C., STEVENS D. A. Coccidioidomycosis in compromised hosts. *Medicine*, 54:377, 1.975.
- 61.- DES PREZ R. Tuberculosis: factors modifying the course of tuberculosis. Pág. 394 in *Textbook of Medicine*, by Beeson and McDermott. 14 th. edition. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.975.
- 62.- DESSER R. K., ULTMANN J. E. Risk of severe infection in patients with Hodgkin's disease or lymphoma after diagnostic laparotomy and splenectomy. *Ann. Intern. Med.* 77:143, 1.972.

- 63.- DEVITA V. T. Principles of cancer therapy. Pág. 1745 in Harrison's Principles of Internal Medicine, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 64.- DEVITA V. T., CANELLOS G. P. Treatment of the lymphomas. Sem. Hematol. 9:193, 1.972.
- 65.- DEVITA V. T., SERPICK A. A., CARBONE P. P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann. Intern. Med. 73:881, 1.970.
- 66.- DEL REGATO J., SPJUT H. J. Hodgkin's disease. Pág. 937 in Ackerman and Del Regato's Cancer. Diagnosis, Treatment and Prognosis, by Del Regato J. and Spjut H. J. Ed. Mosby Co. 5 th. edition. St. Louis. 1.977.
- 67.- DIBELLA N. J., BUCHANAN B. D., KOONTZ C. H. Disseminated atypical tuberculosis antedating the clinical onset of neoplasia. Cancer, 40:1276, 1.977.
- 68.- DOLIN R., REICHMAN R. C., MAZUR M. H., WHITLEY H. J. Herpes zóster-varicella infections in immunosuppressed patients. Ann. Intern. Med. 89:375, 1.978.
- 69.- DOMONKOS A. N. Algunas enfermedades víricas y rickettsianas: herpes zóster. Pág. 576 en Andrews. Tratado de Dermatología. Domonkos A. N. Ed. Salvat. 2ª edición. Barcelona. 1.975.

- 70.- DONALDSON S. S., GLATSTEIN E., VOSTI K. L. Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease: relationship to radiotherapy, chemotherapy and splenectomy. *Cancer*, 41:1949, 1.978.
- 71.- DURAND M., REIFFERS J., HOERNI-SIMON G., CHAUVERGE J., HOERNI B. Infections cutanées à herpes virus et hémopathies malignes. *Epidemiologie. Bull. Cancer (Paris)*, 63:433, 1.976.
- 72.- ELLIS E. F., SMITH R. T. The role of the spleen in immunity with special reference to the post-splenectomy problem in infants. *Pediatrics*, 37:111, 1.966.
- 73.- ERTEL I. J., BOLES E. T., NEWTON W. A. Infection after splenectomy. *N. Engl. J. Med.* 296:1174, 1.977.
- 74.- ESTAPÉ J. Aspectos inmunológicos de la enfermedad de Hodgkin. Pág. 108 en *Aspectos actuales de la enfermedad de Hodgkin*, por Rozman, Estapé, San Miguel, Hernández-Nieto, Ribas-Mundo, Romagosa, Sans-Sabrafen, Woessner. Ed. Salvat. Barcelona, 1.974.
- 75.- ESTAPE J. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Pág. 133 en *Aspectos actuales de la enfermedad de Hodgkin*, por Rozman, Estapé, San Miguel, Hernández-Nieto, Ribas-Mundo, Romagosa, Sans-Sabrafen, Woessner. Ed. Salvat. Barcelona. 1.974.

- 76.- EVANS D. I. K. Granulocytes and Monocytes. Pág. 14 in Haematological aspects of systemic diseases, by Israëls and Delamore. Ed. Saunders. London. 1.976.
- 77.- FAUCI A. S., DALE D. C., BALOW J. Z. Glucocorticosteroid therapy mechanisms of action and clinical considerations. Ann. Intern. Med. 84:304, 1.976.
- 78.- FEFER A. Diseases of the spleen and reticuloendothelial system. Pág. 1728 in Harrison's Principles of Internal Medicine, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 79.- FELD R., BODEY G. P. Infections in patients with malignant lymphoma treated with combination chemotherapy. Cancer, 39:1018, 1.977.
- 80.- FELD R., BODEY G. P., RODRIGUEZ V., LUNA M. Causes of death in patients with malignant lymphoma. Amer. J. Med. Sci. 268:97, 1.974.
- 81.- FELD R., VALDIVIESO M., BODEY G. P., RODRIGUEZ V. Comparison of amikacin and tobramycin in the treatment of infection in patients with cancer. J. Infect. Dis. 135:61, 1.977.
- 82.- FELDMAN S., COX F. Viral infections and haematological malignancies, in Infections in haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin. North Amer. 5:311, 1.976.

- 83.- FELDMAN S., HUGHES W. T., KIM H. Y. Herpes zóster in children with cancer. Amer. J. Dis. Child. 126:178, 1.972.
- 84.- FIELDS B. N., PROPPE K. H. Recurrent-bacteremia and facial swelling in a patient with acute myelogenous leukemia. N. Engl. J. Med. 297:546, 1.977.
- 85.- FLICK M. R., CLUFF L. E. Sepsis por *Pseudomonas*. Revisión de 108 casos. Amer. J. Med. 3:449, 1.976.
- 86.- FRIEYRO J. E. La aspiración translaríngea en el diagnóstico etiológico de las infecciones pulmonares. Tesis Doctoral. Fac. Med. Univ. Autón. Madrid. 1.977.
- 87.- GANTZ N. M. Pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Pág. 35 in Manual of clinical problems in infectious disease, by Gantz and Gleckman. Ed. Little, Brown & Co. Boston. 1.979.
- 88.- GANTZ N. M. Central nervous system infections in the compromised host. Pág. 164 in Manual of clinical problems in infectious disease, by Ganz and Gleckman. Ed. Little, Brown & Co. Boston. 1.979.
- 89.- GANTZ N. M. Infection and splenectomy. Pág. 269 in Manual of clinical problems in infectious disease, by Gantz and Gleckman. Ed. Little, Brown & Co. Boston. 1.979.

- 90.- GARDNER P., PROVINE H. T. Manual of acute bacterial infections. Pág. 10. by Gardner and Provine. Ed. Little, Brown & Co. Boston. 1.975.
- 91.- GERSHON A. A., STEINBERG S., BRUNELL P. A. Zoster immune globulin. N. Engl. J. Med. 290:243, 1.974.
- 92.- GILL F. A., ROBINSON R., MACLOWRY J. D., LEVINE A. S. The relationship of fever, granulocytopenia and antimicrobial therapy of bacteremia in cancer patient. Cancer, 39:1704, 1.977.
- 93.- GLATSTEIN E., GOFFINET D. R. Determinación de las fases evolutivas de la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas, en Enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, por Rosenberg S. A. Ed. Salvat. Barcelona Clin. Hemat. 2:76, 1.975.
- 94.- GLEASON T. H., HAMLIN W. B. Disseminated toxoplasmosis in the compromised host. A report of five cases. Arch. Intern. Med. 134:1059, 1.974.
- 95.- GLEW R. H., MOELLEING R. C., KUNZ L. J. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*). Clinical and laboratory studies. Medicine, 56:79, 1.977.
- 96.- GODMAN E., COHEN M. S., RYAN J. L., MINOR D. R. Impaired response to pneumococcal vaccine in Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 299:1317, 1.978.

- 97.- GOFFINET D. R., GLATSTEIN E. J., MERIGAN T. C. Herpes zoster-varicella infections and lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 76:235, 1.972.
- 98.- GOJAL V., BISNO A. L. Fulminant pneumococcal infections in normal asplenic hosts. *Arch. Intern. Med.* 137:1526, 1.977.
- 99.- GOLDSTEIN A. L., COHEN G. H., ROSSIA J. L., THUFMAN G. B., BROWN C. N., ULRICH J. T. Use of Thymosin in the treatment of primary immunodeficiency diseases and cancer, in *Immunotherapy in malignant disease*. *Med. Clin. North Amer.* 60:591. by Terry W. D. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.
- 100.- GRAW R. G., HERZIG G., PENY S., HERDERSON E. S. Normal granulocyte transfusion therapy: treatment of septicemia due to gram negative bacteria. *N. Engl. J. Med.* 287:367, 1.972.
- 101.- GROSE W. E., RODRIGUEZ V., NOREK G., LUNA M., BODEY G. P. *Escherichia coli* bacteremia in patients with malignant diseases. *Arch. Intern. Med.* 138:1230, 1.978.
- 102.- GUTTERMAN J. V., MAVLIGIT G. M., HERSH E. M. Chemoimmunotherapy of human solid tumor, in *Immunotherapy in malignant disease*. *Med. Clin. North Amer.* 60:441. by Terry W. D. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.
- 103.- Successful granulocyte transfusion therapy for gram negative septicemia. A prospectively randomized controlled study. *N. Engl. J. Med.* 296:701, 1.977.

- 103.- HAN T., SOKAL J. E., NETER E. Salmonellosis in disseminated malignant diseases. A seven-year review (1.959-1.965). N. Engl. J. Med. 276:1045, 1.971. *Wiley and*
- 104.- HANCOCK B. W., HENRY L. Renal papillary necrosis associated with renal candidiasis in a patient with Hodgkin's disease. Cancer, 40:2309, 1.977. *70.*
- 105.- HARRIS J., COPELAND D. Impaired immunoresponsiveness in tumor patients. Ann. New York Acad. Sci. 230:56, 1.974. *(Citado en 129).*
- 106.- HAYES F. A., FELDMAN S. Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus in children being treated for cancer. Cancer, 42:159, 1.978.
- 107.- HERSH E. M., GUTTERMAN J. V., MAVLIGIT G. M. Effect of haematological malignancies and their treatment on host defense factors, in Infections in haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin. North Amer. 5:425, 1.976. *W. T. Protozoan infection in haematological*
- 108.- HERSH E. M., MAVLIGIT G. M., GUTTERMAN J. V. Immunodeficiency in cancer and the importance of immune evaluation of the cancer patient, in Immunotherapy in malignant disease. Med. Clin. North Amer. 60:623. by Terry W. D. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976. *977.*
- 109.- HERZIG R. H., HERZIG G. P., GRAW R. G., BULL M. I., RAY K. K. Successful granulocyte transfusion therapy for gram negative septicemia. A prospectively randomized controlled study. N. Engl. J. Med. 296:701, 1.977.

- 110.- HIRHAUT Y., DOSIK M. H. Immunological and etiological aspects of Hodgkin's disease. Pág. 387 in Hodgkin's disease, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 111.- HODAM R. P. The risk of splenectomy. A review of 310 cases. Amer. J. Surg. 119:709, 1.970.
- 112.- HODGKIN T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med. Chir. Trans. 17:68. 1.832 (Citado en 129).
- 113.- HUDSON R. P., WILSON S. J. Hypogammaglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia. Cancer, 13:200, 1.960.
- 114.- HUGHES W. T. Infections in children with malignant disease. Pág. 62 in Cancer in children, by Bloom, Lemerle, Neilardt, Voûte. Ed. Springer-Verlag. New York. 1.975.
- 115.- HUGHES W. T. Protozoan infection in haematological disease, in Infections in Haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin. North Amer. 5:329, 1.976.
- 116.- HUGHES W. T. Current concepts: Pneumocystis carinii pneumonia. N. Engl. J. Med. 297:1381, 1.977.
- 117.- HYSLOP N. E., McCLUSKEY R. T. Fever and circulatory collapse in an asplenic man. Case records of the Mass. Gen. Hosp. N. Engl. J. Med. 293:547, 1.975.

- 118.- INAGAKI J., RODRIGUEZ V., BODEY G. P. Causes of death in cancer patients. *Cancer*, 33:568, 1.974.
- 119.- JACKSON H. The classification and prognosis of Hodgkin's disease and allied disorders. *Surg. Gynec. Obstet.* 64:465, 1.937.
- 120.- JACKSON H., PARKER F. Hodgkin's disease. *Pathology. N. Engl. J. Med.* 231:35, 1.944.
- 121.- JACKSON H., PARKER F. Hodgkin's disease and allied disorders. New York-Oxford University Press. 1.947 (citado en 18).
- 122.- JACOB H. S. Born again to work again (editorial). *N. Engl. J. Med.* 298:1415, 1.978.
- 123.- JOHNSON R. E. The rationale for selective staging laparotomy in Hodgkin's disease and the malignant lymphomas. Pág. 649 in *Controversy in Surgery*, by Varco and Delaney. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.
- 124.- JOHNSON R. E., GLOVER M. K., MARSHALL H. Results of radiation therapy and implications for the clinical staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 31:1834, 1.971.
- 125.- JONES S. E., TOBIAS D. A., WALDMAN R. S. Computed tomographic scanning in patients with lymphoma. *Cancer*, 41:480, 1.978.
- 126.- KABINS S. A., LERNER C. Fulminant pneumococcemia and sickle-cell anemia. *JAMA*, 211:467, 1.970.

- 127.- KAUR J., CATOVSKY D., SPIERS A. S. D. Increase of T-lymphocytes in the spleen of Hodgkin's disease. *Lancet*, 2:800, 1.974.
- 128.- KENTOR F. S. Infection, anergia and cell-mediated immunity. *N. Engl. J. Med.* 292:629, 1.975.
- 129.- KAPLAN H. S. Hodgkin's disease. Ed. Harvard University Press. Cambridge Massachusetts. 1.972.
- 130.- KAPLAN H. S., ROSENBERG S. A. The management of Hodgkin's disease. *Cancer*, 36:796, 1.975.
- 131.- KAPLAN M. H., ARMSTRONG D., ROSEN P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer*, 33:850, 1.974.
- 132.- KARASSIK S. L., SUBRAMANYAN L., GREEN R. E., BROOK J. Disseminated *Nocardia brasiliensis* infection. *Arch. Dermatol.* 112:370, 1.976.
- 133.- KAUFMAN S. D., VICKERY A. L. Bone and lymph-node disorder in a young man. Case records of the Mass. Gen. Hosp. *N. Engl. J. Med.* 292:357, 1.975.
- 134.- KING H., SHUMACKER H. B. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann. Surg.* 136:239, 1.952.
- 135.- KIRBY B. D., SNYDER K. M., MEYER R. D., FINEGOLD S. M. Legionnaires' disease: clinical features of 24 cases. *Ann. Intern. Med.* 89:297, 1.978.

- 136.- KLASTERSKY J. The use of synergistic combinations of antibiotics in patients with haematological diseases, in Infections in haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin. North Amer. 5:361, 1.976.
- 137.- KNIGHT V. Brucellosis. Pág. 388 in Textbook of Medicine, by Beeson and McDermott. Ed. Saunders. 14 th. edition. Philadelphia. 1.975.
- 138.- KRICK J. A., REMINGTON J. S. Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukemia and lymphoma, in Infections in haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin. North Amer. 6:249, 1.976.
- 139.- KRIKORIAN J. G., BURKE J. S., ROSENBERG S. A., KAPLAN H. S. Occurrence of non-Hodgkin lymphoma after therapy for Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 300:452, 1.979.
- 140.- LACHER M. J. The pathology of Hodgkin's disease. Have we come full circle?. Pág. 91 in Hodgkin's disease, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 141.- LACHER M. J. Staging laparotomy in patients with Hodgkin's disease. Pág. 117 in Hodgkin's disease, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 142.- LACHER M. J. The toxicity of chemotherapy. Pág. 233 in Hodgkin's disease, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.

- 143.- LACHER M. J. Hodgkin's disease: clinical vignettes. Pág. 427 in Hodgkin's disease, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 144.- LACHER M. J. Hodgkin's disease: the laparotomy-splenectomy controversy. Pág. 641 in Controversy in surgery, by Varco and Delaney. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.
- 145.- --- Blind alleys in the Hodgkin's maze (editorial). Lancet, 7906:556, 1.975.
- 146.- --- Pneumocystis carinii pneumonitis (editorial). Lancet, 7943:1023, 1.975.
- 147.- --- Hazards of splenectomy (editorial). Lancet, 7970:1167, 1.976.
- 148.- --- Therapy-linked leukaemia (editorial). Lancet, 8010:519, 1.977.
- 149.- --- Infections in leukaemia (editorial). Lancet, 8025:1294, 1.977.
- 150.- --- Citomegalovirus in adults (editorial). Lancet, 8037:541, 1.977.
- 151.- --- Pneumococcal vaccines (editorial). Lancet, 8056:131, 1.978.
- 152.- --- The suppliant spleen (editorial). Lancet, 8060:367, 1.978.
- 153.- --- Staging laparotomy for Hodgkin's disease. Reassessment (editorial). Lancet, 8095:875, 1.978.

- 154.- LAWTON A. R., COOPER M. D. Immune deficiency diseases. Pág. 402 in Harrison's Principles of Internal Medicine, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 155.- LEB L., MEVIT J. A. Decreased monocyte function in patients with Hodgkin's disease. Cancer, 41:1794, 1.978.
- 156.- LERNER A. M. Infections with Herpes simplex virus. Pág. 1023 in Harrison's Principles of Internal Medicine, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 157.- LERNER P. I., GOPALAKRISHNA K. V., WOLINSKY E., HENRY M. C., TAN J. S., ROSENTHAL M. Group B Streptococcus (*S. agalactiae*) bacteremia in adults: analysis of 32 cases and review of the literature. Medicine, 56:457, 1.977.
- 158.- LEVIN M. J., ZAIA J. A. Immunosuppression and infection progress? (editorial). N. Engl. J. Med. 296: 1406, 1.977.
- 159.- LEVINE A. S. Protected environment-prophylactic antibiotic programmes. Clinical studies, in Infections in haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin. North Amer. 5:409, 1.976.
- Pág. 744 in Infectious Diseases, by Hoprich P. D. 2d. Harper & Row. 2 th. edition. New York. 1.977.

- 160.- LEVINE A. S., SCHIMPF S. C., GRAW R. G., YOUNG T. C. Haematologic malignancies and other marrow failure states: progress in the management of complicating infections. Sem. Haemat. 11:141, 1.974.
- 161.- LOBUGLIO A. F., NEIDHART J. A. Transfer factor: a potential agent for cancer therapy, in Immunotherapy in malignant disease, by Terry W. D. Med. Clin. North Amer. 60:585. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.
- 162.- LOURIA D. B., HENSLE T., ARMSTRONG D., COLLINS H., BLESANS A., COUGMAN D., BUSE M. Listeriosis complicating malignant disease. A new association. Ann. Intern. Med. 67:260, 1.967.
- 163.- LUKES R. J., BUTLER J. J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res. 26:1063, 1.966. (Citado en 18).
- 164.- LUKES R. J., et al. Report of the nomenclature committee. Cancer Res. 26:1311, 1.966. (Citado en 18).
- 165.- MACLENNAN I. C. M., Lymphocytes. Pág. 52 in Haematological aspects of systemic disease, by Israëls and Delamore. Ed. Saunders. London. 1.976.
- 166.- MARCY S. M., KIBRICK S. Varicella and Herpes zoster. Pág. 744 in Infectious Diseases, by Hoeprich P. D. Ed. Harper & Row. 2 th. edition. New York. 1.977.

- 167.- McCREDIE K. B., HESTER J. P. White blood cell transfusions in the management of infections in neutropenic patients, in Infections in Haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin. North Amer. 5:379. 1.976.
- 168.- McELWAIN T. J. La quimioterapia de los linfomas, en Enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Clin. Hematol. 2:199 por Rosenberg S. A. Ed. Salvat. Barcelona. 1.975.
- 169.- --- Prevention of serious infections after splenectomy. The Medical Letter. 19:2, 1.977.
- 170.- --- Drugs for the treatment of systemic fungal infections. The Medical Letter, 20:66, 1.978.
- 171.- MERIGAN T. C. Efficacy of Adenine Arabinoside in Herpes zoster (editorial). N. Engl. J. Med. 294:1233, 1.976.
- 172.- MERIGAN T. C., RAND K. H., POLLARD R. B., ABDALLAH P. S., JORDAN G. W., FRIED R. P. Interferon for the treatment of Herpes zoster in patients with cancer. N. Engl. J. Med. 298:981, 1.978.
- 173.- MIDDLEMAN E. L., WATANABE A., KAIZER H., BODEY G. P. Antibiotic combinations for infections in neutropenic patients. Cancer, 30:573, 1.972.

- 174.- MIKULSKI S. M., VONHOFF D. D., ROZENCWEIG M., MUG-
GIA F. M. Tuftsin: unimportant or forgotten?. N.
Engl. J. Med. 296: 454, 1.977.
- 175.- MILLER G. A., JAROWSKI C. I., COLEMAN M., CIBULL
H. L., POSTERARO A. F., WEKSLER M. E. Incidental
discovery at radical mastectomy of inapparent Hodg-
kin's disease in long-term survivors. Cancer. 42:
318, 1.978.
- 176.- MILLER J. B., ULTMANN J. E. Diagnosis procedures
in the Staging of Hodgkin's disease. Pág. 31 in
Hodgkin's disease, by Lacher M. J. Ed. John Wiley
and sons. New York. 1.976.
- 177.- MILLER L. H. Herpes zóster en los ancianos. Cutis,
2:199, 1.976.
- 178.- MOELLERING R. C., PROPPE K. H. Vesicular skin rash,
pulmonary infiltrates and myocardial disorder com-
plicating chronic lymphocytic leukemia. Case records
of the Mass. Gen. Hosp. N. Engl. J. Med. 294:485,
1.976.
- 179.- MOLONEY N. C., LONG J. C. Haematologic disorder af-
ter MOPP treatment of Hodgkin's disease. N. Engl.
J. Med. 299:939, 1.978.

- 180.- MORAN E. M., ULTMANN J. E. Características clínicas y evolución de la enfermedad de Hodgkin, en Enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Clin. Hematol. 2:91 por Rosenberg S. A. Ed. Salvat. Barcelona. 1.975.
- 181.- MORRIS P. J., COOPER I. A., MADIGAN J. P. Splenectomy for haematological cytopenies in patients with malignant lymphomas. Lancet, 7928:2503, 1.975.
- 182.- MURRAY J. F., FEINGOLD S. M., FROMAN S., WILL D. N. The changing spectrum of nocardiosis. A review and presentation of nine cases. Amer. Rev. Resp. Dis. 83:315, 1.961.
- 183.- NEU H. C. The role of celular and humoral factors in infections, in Infections in haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin North Amer. 5:449, 1.976.
- 184.- NG R. P., MORAN C. J., ALEXOPOULOS C. G., BELLINGHAM A. J. Transfer factor in Hodgkin's disease. Lancet, 2:901, 1.975.
- 185.- NIXON D. W., AISENBERG A. C. Fatal Haemophilus influenzae sepsis in an asymptomatic splenectomized Hodgkin's disease patient. Ann. Intern. Med. 77:69, 1.972.
- 186.- OETTGEN H. F., PINSKY C. M., DELMONTE L. Treatment of cancer with immunomodulators: Corynebacterium parvum and Levamisole, in Immunotherapy in malignant disease. Med. Clin. North Amer., 60:511 by Terry W. D. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.

- 187.- O'LOUGHLIN J. M. Infections in the immunosuppressed patient, in Immunotherapy in malignant disease. Med. Clin. North Amer. 60:495 by Terry W. D. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.
- 188.- OLWENY C. L. M., KATONGOLE E., KURE C., LWANGA S. K., MAGRATH I., ZIEGLER J. L. Childhood Hodgkin's disease in Uganda: a ten year experience. Cancer, 42:787, 1.978.
- 189.- OTERO LUNA J., ARAGON DE LA CRUZ G., RODRIGUEZ ALVAREZ J. L., SEGOVIA DE ARANA J. M. Necesidad de la laparotomía en el diagnóstico de extensión y en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Med. Clin. 57:515, 1.970.
- 190.- PAGLIA M. A., HERTZ R. E. L. Surgical technique for laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease. Pág. 101 in Hodgkin's disease, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 191.- PARMLERY R. T., PICER S. S., MORGAN S. K., GRUSH O. C. Hodgkin's disease and mielomonocytic leukemia. An ultrastructural and immunocytochemical study. Cancer, 38:1188, 1.976.
- 192.- PARRETTIERE F. J., COLTMAN C. A., DELANEY F. C. Splenectomy, chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. Arch. Intern. Med. 137:341, 1.977.

- 193.- PATERSON P. Y. Infection in the compromised host. Pág. 701 in The biologic and clinical basis of infectious diseases, by Youmans, Paterson and Sommers. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.975.
- 194.- PECKHAM M. J. Características etiológicas de los linfomas malignos, en Enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Clin. Hemat. 2:1 por Rosenberg S. A. Ed. Salvat. 1.975.
- 195.- PEDERSEN B., VIDEBACK A. On the late effects of removal of the normal spleen. A follow-up study of 40 persons. Acta Chirurg. Scand. 131:89, 1.966.
- 196.- PENNINGTON J. E. Treatment of Aspergillus pneumonia in haematologic neoplasia. N. Engl. J. Med. 295:426, 1.976.
- 197.- PENNINGTON J. E. Aspergillus pneumonia in haematologic malignancy. Arch. Intern. Med. 137:769, 1.977.
- 198.- PENNINGTON J. E. Fever, neutropenia and malignancy: a clinical syndrome in evolution. Cancer, 39:1345, 1.977.
- 199.- PENNINGTON J. E., REYNOLDS H. Y., CARBONE P. P. Pseudomonas pneumonia: a retrospective study of 36 cases. Amer. J. Med. 55:155, 1.973.
- 200.- PETERS M. V. Study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. Amer. J. Roentgenol. 63:299, 1.950.

- 201.- PETERSDORF R. G. Septic shock. Pág. 770 in Harrison's Principles of Internal Medicine, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 202.- PETERSDORF R. G., DALE D. C. Infections in the compromised host. Pág. 764 in Harrison's Principles of Internal Medicine, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 203.- PICK A. I., DUER D., KESSLER H., KENAN Z., WEISS H., TOPILSKI M. Delayed hipersensitivity and lymphocytic transformation in patients with Hodgkin's disease and granulomas. Cancer, 41:2192, 1.978.
- 204.- PICKERING L. K., ERICSSON C. D., KOHL S. Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphonuclear leucocytes. Cancer, 42:1741, 1.978.
- 205.- PILCH Y. H., FRITZE D., KERN D. H. Immune RNA in the immunotherapy of cancer, in Immunotherapy in malignant diseases. Med. Clin. North Amer. 60:567 by Terry W. D. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.
- 206.- PLA R. P., ODRIOZOLA J., JULIA A., PEREZ E., GONZALEZ T., Septicemias y clínica hematológica: un análisis de 47 episodios. Med. Clin. 68:475, 1.977.

- 207.- PRYSTOWSKY S. D., VOGELSTEIN B., ETTINGER D. S., MERZ W. G., KAIZER H., SULIKA V. I., ZINKHAM W. H. Invasive aspergillosis. N. Engl. J. Med. 295:655, 1.976.
- 208.- POSNER J. B. Neurologic complications of systemic cancer. Disease - a - Month, 25:1, 1.978.
- 209.- POSTEL J., FURTEDO D., SCHLOERB P. R. Effect of prolonged bacteremia on leukocyte bacterial function. Surgery, 81:180, 1.977.
- 210.- RAFLA S., YANG S. J., MELEKA F. Changes in cell-mediated immunity in patients undergoing radiotherapy. Cancer, 41:1076, 1.978.
- 211.- RAMOT B., BINIAMINOR M., SHOHAM C., ROSENTHAL E. Effect of Levamisole on E - rosette - forming cells in vivo and in vitro in Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 294:809, 1.976.
- 212.- RAMSAY L. E., BOUSKILL K. C. Fatal pneumococcal meningitis in adults following splenectomy: 2 cases reports and a review of the literature. J. R. Nav. Med. Serv. 59:102, 1.973.
- 213.- RAND K. H., RASMUSSEN L. E., POLLARD R. B., ARVIN A., MERIGAN T. C. Cellular immunity and Herpes virus infections in cardiac transplant patients. N. Engl. J. Med. 296:1372, 1.977.

- 214.- RAPAPORT S. I. Enfermedad de Hodgkin. Pág. 226 en Introducción a la Hematología. Ed. Salvat. Barcelona. 1.974.
- 215.- RAVRY M., MALDONADO M., VELEZ GARCIA E., MONTALVO J., SANTIAGO P. J. Serious infection after splenectomy for the staging of Hodgkin's disease. Ann. Intern. Med. 77:11, 1.972.
- 216.- RAY C. G. Chickenpox (varicella) and Herpes zoster. Pág. 1020 in Harrison's Principles of Internal Medicine by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 217.- REBOULD F., DONALDSON S. S., KAPLAN H. S. Herpes zoster and varicella infections in children with Hodgkin's disease: an analysis of contributing factors. Cancer, 41:95, 1.978.
- 218.- REDON MAS J. Meningoencefalitis como complicación evolutiva de la enfermedad de Hodgkin. Rev. Clin. Esp. 148:619, 1.978.
- 219.- REED D. M. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. Johns Hopkins Hosp. Rep. 10:133, 1.902. (Citado en 18).
- 220.- REED J. S., BOYER J. L. Viral hepatitis: epidemiologic, serologic and clinical manifestations. Disease - a - Month, 25:1, 1.979.

- 221.- REYNOLDS H. Y., LEVINE A. S., WOOD R. E., ZERDT C. H., DALE D. C., PENNINGTON J. E. *Pseudomonas aeruginosa* infections: persisting problems and current research to find new therapies. *Ann. Inter. Med.* 82:819, 1.975.
- 222.- RIBAS-MUNDO M. Diagnóstico de extensión y formas anatomoclínicas. Pág. 79 en *Aspectos actuales de la enfermedad de Hodgkin*, por Rozman, Estapé, San Miguel, Hernández-Nieto, Ribas-Mundo, Romagosa, Sanz-Sabrafen, Woessner. Ed. Salvat. Barcelona. 1.974.
- 223.- RIVERO I., DIUMANJO M. Aspectos inmunológicos de las enfermedades linfoproliferativas malignas. *Rev. Clin. Esp.* 144:403, 1.977.
- 224.- ROBINETTE C., FRAUMENI J. F. Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet*, 8029:127, 1.977.
- 225.- RODRIGUEZ V., BODEY G. P. Antibacterial therapy. Special considerations in neutropenic patients, in *Infections in haematological diseases*, by Bodey G. P. *Haemat. Clin. North Amer.* 5:347, 1.976.
- 226.- ROITT I. Hipersensibilidad tipo IV. Hipersensibilidad celular (tipo retardado). Pág. 123 en *Inmunología esencial* Ed. JIMS. 2ª edición. Barcelona. 1.975.

- 227.- ROITT I. La inmunidad contra las infecciones. Pág. 151 en Inmunología esencial Ed. JIMS. 2ª edición. Barcelona. 1.975.
- 228.- ROMAGOSA V. Histopatología de la enfermedad de Hodgkin. Pág. 21 en Aspectos actuales de la enfermedad de Hodgkin, por Rozman, Estapé, San Miguel, Hernández-Nieto, Ribas-Mundo, Romagosa, Sans-Sabrafen, Woessner. Ed. Salvat. Barcelona. 1.974.
- 229.- ROSEN F. S., McCLUSKEY R. T. Complications of a bone-marrow transplant in a patient with acute myeloblastic leukemia. Case records of the Mass. Gen. Hosp. N. Engl. J. Med. 294:658, 1.976.
- 230.- ROSENBERG S. A. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease symposium: obstacles to the control of Hodgkin's disease. Rye N. Y. Cancer Res. 26: 1310, 1.966.
- 231.- ROSENBERG S. A. Hodgkin's disease. Pág. 1509 in Textbook of Medicine, by Beeson and McDermott. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.975.
- 232.- ROSENBERG S. A. Hodgkin's disease and other lymphomas. Pág. 1780 in Harrison's Principles of Internal Medicine, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.

- 233.- ROSENBERG S. A. The management of Hodgkin's disease (editorial). N. Engl. J. Med. 299:1246, 1.978.
- 234.- ROTHSTEIN G., CLARKSON D. R., LARSEN W., GROSSER B. I., ATHENS J. W. Effect of lithium on neutrophil mass and production. N. Engl. J. Med. 298:178, 1.978.
- 235.- ROWLEY J. D., GOLOMB H. M., VARDIMAN J. Acute leukemia after treatment of lymphoma. Correspondance. N. Engl. J. Med. 297:1013, 1.977.
- 236.- ROZMAN C., HERNANDEZ-NIETO L. Aspectos generales. Frecuencia. Raza. Edad. Sexo. Pág. 49 en Aspectos actuales de la enfermedad de Hodgkin, por Rozman, Estapé, San Miguel, Hernández-Nieto, Ribas-Mundo, Romagosa, Sans-Sabrafén, Woessner. Ed. Salvat. Barcelona. 1.974.
- 237.- ROZMAN C., HERNANDEZ-NIETO L. Evolución y pronóstico de la enfermedad de Hodgkin. Pág. 117 en Aspectos actuales de la enfermedad de Hodgkin, por Rozman, Estapé, San Miguel, Hernández-Nieto, Ribas-Mundo, Romagosa, Sans-Sabrafén, Woessner. Ed. Salvat. Barcelona. 1.974.
- 238.- RUCKDESCHEL J. C., SCHIMPF S. C., SMYTH A. C., MARDINEY M. R. Herpes zóster y trastornos de la inmunidad celular frente al virus varicela-zóster en los pacientes con enfermedad de Hodgkin. Amer. J. Med. 5:110, 1.977.

- 239.- RUSKIN J., REMINGTON J. S. Toxoplasmosis in the compromised host. Ann. Intern. Med. 84:193, 1.976.
- 240.- SABIN A. B. Vacuna para el virus varicela-zóster. JAMA, 3:889, 1.977.
- 241.- SARAVOLATZ L. A., BURCH K. H., FISHER E., MADHAVAN T., NEBLETT T., QUINN E. L. The compromised host and legionnaires' disease. Ann. Intern. Med. 90:533, 1.979.
- 242.- SCHIFFER C. A. Principles of granulocyte transfusion therapy. Med. Clin. North Amer. 61:1119, 1.977.
- 243.- SCHIMPFF S. C. Therapy of infection in patients with granulocytopenia. Med. Clin. North Amer. 61:1101, 1.977.
- 244.- SCHIMPFF S. C., O'CONNELL M. J., GREENE W. H., WIRNIK P. H. Infecciones en 92 pacientes esplenectomizados con enfermedad de Hodgkin. Revisión clínica. Amer. J. Med. 2:559, 1.975.
- 245.- SCHIMPFF S. C., SERPIK A. A., STOLER B., RUMOCK B., MELLIN H., JOSEPH J. M., BLOCK J. Varicella-zoster infections in patients with cancer. Ann. Intern. Med. 76:241, 1.972.
- 246.- SCHOTER G. P. J., WEST J. C., WEIL R. III. Bacteriemia aguda en enfermos esplenectomizados con trasplantes renales. JAMA, 3:407, 1.977.

- 247.- SCHOTTENFELD D. Epidemiology of Hodgkin's disease. Pág. 5 in Hodgkin's disease, by Lacher M.J. Ed. John Wiley and sons. New York, 1.976.
- 248.- SHERLOCK P., WINAWER S. J., LACHER M. J., EHRLICH A. N. Gastrointestinal manifestations of Hodgkin's disease. Pág. 297 in Hodgkin's disease, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 249.- SIBER G. R., WEITZMAN S. A., AISENBERG A. C., WEINSTEIN H. J., SCHIFFMAN G. Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 299:442, 1.978.
- 250.- SIMON H. B., PROPPE K. H. Hodgkin's disease complicated by meningitis and a miliary pulmonary process. Case records of the Mass. Gen. Hosp. N. Engl. J. Med. 295:34, 1.976.
- 251.- SIMPSON M. B., MERZ W. G., KURLINSKI J. P., SOLOMON M. H. Opportunistic mycotic osteomyelitis bone infections due to Aspergillus and Candida species. Medicine, 56:475, 1.977.
- 252.- SINGER C., KAPLAN M. H., ARMSTRONG D. Bacteriemia y fungemia como complicación de procesos neoplásicos: estudio de 364 casos. Amer. J. Med. 5:548, 1.977.
- 253.- SINKOVICS J., SMITH J. Salmonellosis complicating neoplastic diseases. Cancer, 24:631, 1.969.

- 254.- SMIT P., OBERHOLZER D., HAYDEN-SMITH S., KOORNHOF H. J., HILLEMANN M. R. Eficacia protectora de las vacunas de polisacáridos neumocócicos. JAMA, 3:1092, 1.977.
- 255.- SMITH C. C., MURDOCH J. M. C. Infection. Pág. 342 in Haematological aspects of systemic diseases, by Israëls and Delamore. Ed. Saunders. London. 1.976.
- 256.- SMITH L. G., LOURIA D. Infectious disease problems in various haematologic disorders. Med. Clin. North Amer. 57:409, 1.973.
- 257.- SOHIER W. D., GODABINI J. J. Fever and hepatosplenomegaly in a 67 year old woman. N. Engl. J. Med. 295: 828, 1.976.
- 258.- SOHIER W. D., MARK E. J. Diffuse pulmonary infiltrates in a man with lymphoma. Case records of the Mass. Gen. Hosp. N. Engl. J. Med. 292:1394, 1.975.
- 259.- SOKAL J. E., FIRAT D. Varicella-zoster infection in Hodgkin's disease. Amer. J. Med. 39:452, 1.965.
- 260.- SOKAL J. E., PRIMIKIROS N. The delayed skin test response in Hodgkin's disease and lymphosarcoma. Effect of disease activity. Cancer, 14:597, 1.961.
- 261.- SOMASUNDARAM M., POSNER J. B. Neurologic problems in patients with Hodgkin's disease. Pág. 325 in Hodgkin's disease by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.

- 262.- SPIVAK J. L., BARNES H. V. Herpes zóster. Pág. 369 in Manual of clinical problems in Internal Medicine. Ed. Little, Brown & Co. Boston. 1.974.
- 263.- STEAD W. W., BATES J. Tuberculosis. Pág. 900 in Harrison's Principles of Internal Medicine, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 264.- STEELE R., HAN T. Effects of radiochemotherapy and splenectomy on celular immunity in long-term survivors of Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphoma. Cancer, 42:133, 1.978.
- 265.- STEIN R. S., BEAMAN C., ALI M. Y., HANSEN R., JENKINS D. D., JUNELAN H. G. Lithium carbonate attenuation of chemotherapy-induced neutropenia. N. Engl. J. Med. 297:430, 1.977.
- 266.- STEIN R. S., HANSEN G., KOETHE S., HANSEN R. Lithium induced granulocytosis. Ann. Intern. Med. 88:809, 1.978.
- 267.- STEIN R. S., HILBORN R. M., FLEXNER J. M., BOLIN H., STROUP S., REYNOLDS V., KRANTZ S. Anatomical substages of stage III Hodgkin's disease: implications for staging, therapy and experimental design. Cancer, 42:429, 1.978.

- 275.- TUBIAXA M. Importancia de la radioterapia en el tra-
- 268.- STERNBERG C. Ueber eine eigenartige unter dem bilde
der pseudoleukämie verlaufende tuberculose des Lym-
phatischen apparatus. Zeitschrift für Heilkunde.
Berlin. 19:21, 1.898 (Citado en 18). B. Pulmonary
- 276.-
- 269.- STOSSEL T. P., ROOT R. K., VAUGHAN M. Phagocytosis
in chronic granulomatous disease and Chediak-Higashi
syndrome. N. Engl. J. Med. 286:120, 1.972. See. P42.
- 277.-
- 270.- STRAUCH G. O. Partial splenectomy in staging for Hodg-
kin's disease. N. Engl. J. Med. 299:1252, 1.978. Conf.
- 271.- SULLIVAN J. L., OCHS H. D., SCHIFFMAN G., HAMMERSCH-
LAG M., MISER J., VICHINSKY E., WEDGWOOD J. Immune
response after splenectomy. Lancet, 8057:178, 1.978. and
- 272.- SWEET D. L., KINNEALEY A., ULTMANN J. E. Hodgkin's
disease: problems of staging. Cancer, 42 (Suppl):
957, 1.978. York. 1.977.
- 273.- TOMASI T. B., STABO J. D. T and B cells in clinical
disorders. Disease - a - Month, 23:1, 1.977. J.
- 274.- TRUBOWITZ S., MASEK B., DEL ROSARIO A. Lymphocyte
response to phytohemagglutinin in Hodgkin's disease,
lymphatic leukemia and lymphosarcoma. Cancer, 19:
2019, 1.966. J. Haemat. Clin. North Amer. 5:229, 1.976.

- 275.- TUBIANA M. Importancia de la radioterapia en el tratamiento de los linfomas malignos, en Enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Clin. Hematol. 21:164 por Rosenberg S. A. Ed. Salvat. Barcelona. 1.975.
- 276.- TUCKER A. K., PEMBERTON J., GUYER P. B. Pulmonary fungal infection complicating treated malignant disease. Clin. Radiolog. 26:129, 1.975.
- 277.- TURK M. Infections due to Enterobacteriaceae. Pág. 850 in Harrison's Principles of Internal Medicine. by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 278.- ULTMANN J. E., GOLOMB H. M. Approach to diagnosis and management in Oncology. Pág. 1736 in Harrison's Principles of Internal Medicine. by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 279.- UNNSAWADI T., MIDDLEMAN E. A., LUNA M., BODEY G. P. Klebsiella bacteremia in cancer patients. Amer. J. Med. Sci. 265:473, 1.973.
- 280.- VALDIVIESO M. Bacterial infection in haematological diseases, in Infections in haematological diseases, by Bodey G. P. Haemat. Clin. North Amer. 5:229, 1.976.

- 281.- VALDIVIESO M., GIL ESTREMER B., ZORNOZA J., RODRIGUEZ V., BODEY G. P. Gram negative bacillary pneumonia in the compromised host. *Medicine*, 56:241, 1.977.
- 282.- VIANNA N. J., GREENWALD P., DAVIES J. N. P. Hodgkin's disease: an infectious disease?. Pág. 405 in Hodgkin's disease, by Lacher M. J. Ed. John Wiley and sons. New York. 1.976.
- 283.- VIRCHOW R. L. K. Die cellularpathologie in ihrer Begründung auf phisiologische und pathologische. Gewebelebre. Berlin. Hirschwald. 1.858. (Citado en 18).
- 284.- VIVIAN J. W., RIES C. A. Enfermedades hemáticas, en *Manual de Inmunología Clínica*, por Fundenberg H. H., Stites D. P., Caldwell J. L., Vivian J. W. Ed. El Manual Moderno. México. 1.978.
- 285.- WANDS J. R., KOFF R. S., ISSELBACHER K. J. Acute hepatitis. Pág. 1590 in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. Ed. McGraw-Hill. 8 th. edition. New York. 1.977.
- 286.- WAYNE-RUNDLES R. Hodgkin's disease. Pág. 913 in *Hematology*, by Williams W. J., Bentler E., Erslev A. J., Wayne-Rundles R., Ed. McGraw-Hill. New York. 1.972.

- 287.- WEISS D. W. MER and other mycobacterial fractions in the immunotherapy of cancer, in Immunotherapy in malignant disease. Med. Clin. North Amer. 60:473, Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.
- 288.- WEITZMAN S. A., AISENBERG A. C. Sepsis fulminante después del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Amer. J. Med. 5:43, 1.977.
- 289.- WEITZMAN S. A., AISENBERG A. C., SIBER G. R., SMITH D. H. Impaired humoral immunity in treated Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 297:245, 1.977.
- 290.- WHITECAR J. P., LUNA M., BODEY G. P. Pseudomonas bacteremia in patients with malignant diseases. Amer. J. Med. Sci. 260:216, 1.970.
- 291.- WHITLEY R. J., CHIEN L. T., DOLIN R., GALASSO G. J., ALFORD C. A. Editors and the Collaborative Study Group. Adenine arabinoside therapy of Herpes zoster in the immunosuppressed. N. Engl. J. Med. 294:1193, 1.976.
- 292.- WIERKIK P. H. Hodgkin's disease 1.974. Johns Hopkins Med. J. 135:25, 1.974.
- 293.- WILKS S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease). Guy's Hosp. Rep. 11:56, 1.865. (Citado en 18).

- 294.- WILSON J. F., MARSA G. W., JOHNSON R. E. Herpes zoster in Hodgkin's disease. *Cancer*, 29:461, 1.972.
- 295.- WING E. J., REMINGTON J. S. Cell-mediated immunity and its role in resistance to infection. *West. J. Med.* 126:14, 1.977.
- 296.- WINKELSTEIN J. A. Splenectomy and infection. *Arch. Intern. Med.* 137:1516, 1.977.
- 297.- WINKELSTEIN J. A., DROCHMAN R. H. Deficiency of pneumococcal serum opsonizing activity in sickle-cell disease. *N. Engl. J. Med.* 279:459, 1.968.
- 298.- WOODHUFF R. K., LISTER T. A., BREARLEY R. L., STANSFELD A. G., WHITEHOUSE J. M. A., MALPAS J. S., SUTCLIFFE S. B., THOMPSON E. I., AUR R. J. A. Hodgkin's disease occurring during acute leukaemia in remission. *Lancet*, 8044:900, 1.977.
- 299.- WRIGHT P. W., HELLSTROIN K. E., HELLSTROIN I., BERNSTEIN I. D. Serotherapy in malignant disease, in Immunotherapy in malignant disease. *Med. Clin. North Amer.* 60:607. Ed. Saunders. Philadelphia. 1.976.
- 300.- YOUNG R. C., CORDER M. P., HAYNES H. A., DEVITA V. T. Delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. A study of 103 untreated patients. *Amer. J. Med.* 52:63, 1.972.

- 301.- YOUNG L. S., MARTIN W. J., MERYER R. D., WEINSTEIN R. J., ANDERSON E. T. Gram-negative rod bacteremia: microbiologic, immunologic and therapeutic considerations. Ann. Intern. Med. 86:456, 1.977.